

臨床研究入門講義「基本」再上映のお知らせ

各診療科長 殿
各中央診療施設の長 殿
薬剤部長 殿
看護部長 殿

臨床試験部
部長 花岡英紀

拝啓

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

臨床試験部では、研修の一環として臨床研究に関する一連の講義を現在開催しております。本講義に多くの先生方のご参加をいただきまして大変感謝申し上げます。

本院の臨床研究従事者研修記録制度に基づいて講義を行っておりますが、こちらに必要な「基本」に関しまして以下の日程で再上映を行います。研修制度の更新に受講が必要で、未だ受講が済んでいない方にご参加をいただけるように平成25年2月～3月に8回再上映を行います。なお、前回の基本セミナーにご参加をいただいている方には、再度ご出席をいただく必要はありません。研修記録の基本に捺印をさせていただきます。多くの皆様のご参加をお待ち申し上げます。

敬具

日程：平成25年

2月1日(金) 2月5日(火) 2月7日(木) 2月13日(水) 2月18日(月) 2月21日(木)

2月26日(火) 3月1日(金) 計8回

時間：12:00～12:55(55分)

場所：臨床試験部 ミーティング室

内容：『臨床試験の諸手続きと倫理について』

認定：出席者には「マイスター制度:基本講義」の受講証明を押印致します。

なお、著しい遅刻早退はご遠慮ください。

お問合せ先

臨床試験部 治験事務局 山崎・中根

Tel : 043-226-2616 (内線 6460)

平成24年12月18日実施 臨床研究入門講義

「臨床試験の諸手続きと倫理について」（再上映）のお知らせ

ビデオ再上映内容(基本)

○ 『臨床試験と諸手続きについて』

臨床研究入門講義「臨床試験と諸手続きについて」の再上映です。多くの皆様にご参加をいただけるように2013年2月～3月に8回再上映を行いますので、ご都合のよい日程を選択してご参加をいただきたくお願い申し上げます。

なお、前回のセミナーにご参加をいただいている方には、再度ご出席をいただく必要はありません。研修記録カードに捺印をさせていただきます。

多くの皆様のご参加をお待ち申し上げます。

本上映は臨床研究研修記録制度
(臨床研究マイスター制度)
基本講義です

開催日：2013年

2月1日(金) 2月5日(火) 2月7日(木)

2月13日(水) 2月18日(月) 2月21日(木)

2月26日(火) 3月1日(金)

時間：12:00～12:55(55分間)

場所：附属病院 臨床試験部ミーティング室

(旧外来通院治療室2F)



問い合わせ先：千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 治験事務局
電話 043-226-2616 (内線6460)

なぜ臨床試験は必要なのか

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部 花岡英紀

1. ある臨床試験について
2. 日本の開発
3. 国際共同試験
4. 海外のアカデミアの取り組み
5. 日本のアカデミア発の臨床試験
6. 千葉大学の取り組み

試験の背景と目的

- 新薬が発売されました。新薬投与により術後の栄養状態の改善が期待されます。そこでその効果を臨床試験で確認をしたい。

試験の背景と目的

- 新薬が発売されました。XXXを対象とした臨床試験では、Alb値の改善が半年でXXXと示されています。
- 一方、術後の栄養状態は、標準治療であるXXXを投与されるにもかかわらず、XXXやXXXなどの症状により、悪化します。昨年XXX科で手術を受けた81名の患者さんの栄養状態は、半年間でAlb値でXXX低下を認めました。
- 新薬投与により術後の栄養状態の改善が期待されます。(新薬投与による効果は不明です。)そこでその効果を臨床試験で確認をしたい。

科学性のない試験は倫理性はない

- 科学性のない試験とは……
- 結果が期待されない試験に患者さんを組み入れることは非倫理的である
- 試験にかかわる多くの人の努力と時間が無駄になる

ベルモント原則に当てはめると

- 人格の尊重……本人の自己決定権
- 善行……人を傷つけてはならない
- 公正……研究への利益や負担を公平に分配しなければならない



臨床試験の審査の申請先

安全性 レベル	G 治験 (GCP)	A 薬物 治験	B-1 医療 機器	T(薬) 臨床 使用	T(器械) 臨床 使用	B-2 新規 薬式	B-3 その他の 治療法	C 診断 法	D 病態 解析	X その他	E 遺伝子 遺伝子
市販後	EBM										
a										生命 倫理 委員会	
b	治験審査委員会(IRB)		倫理委員会								
c											
d	Ph.1/2										
e	TR										

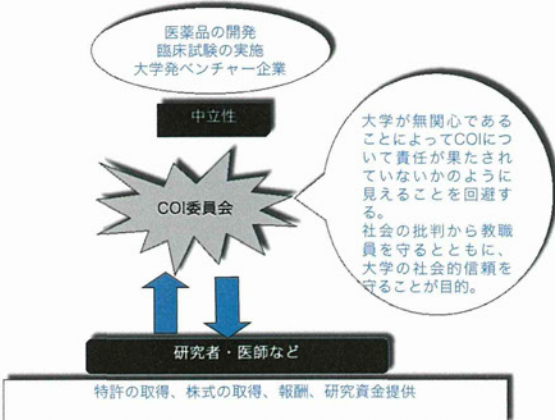
- a: 海外で市販されているもの：安全性データあり
- b: 国内・海外で治験中のもの：安全性データあり
- c: 過去より、院内製剤等として使用されてきたもの
- d: 文献等で臨床使用の報告のあるもの
- e: ヒトへの適応のデータのないもの

審議内容

- ・ 院内発生有害事象
- ・ 新規治験・臨床試験の受け入れ
- ・ 他の施設の有害事象
- ・ 計画書、同意説明文書の改訂
- ・ ネットワーク医療機関の審議

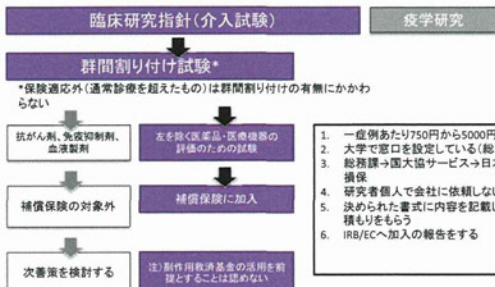


毎回のIRB審議資料



臨床研究の補償への加入の義務化

「一定水準を超える健康被害(死亡または重度障害)について救済を行う」ための補償金であり、以下のフローに従い保険加入の必要性が決まる



その他

- ・ UMINの登録
- ・ 被験者登録
- ・ 割り付け
- ・ 試験薬投与・保険適応の有無

2 日本の開発

キシナホ酸サルメテロール

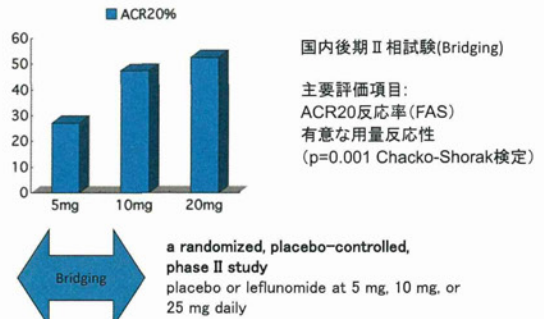


長期作用型β2刺激薬入薬は、単に成人の気管支喘息に対する適応だけでなく、小児の喘息とCOPDに対する適応も必要不可欠である。

出典: 医薬研究開発推進委員会プログラム 2009.3.7

33

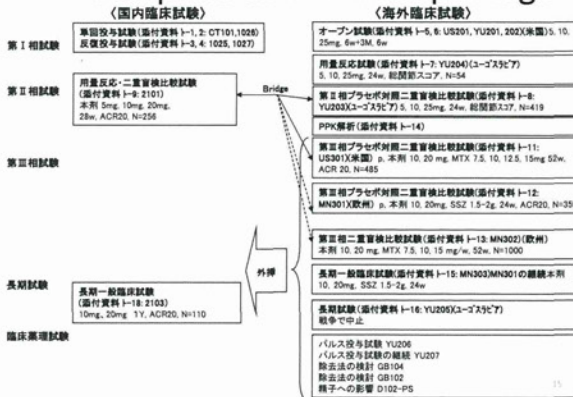
日本人の用量設定の妥当性



Arthritis Rheum 1995 Nov;38(11):1595-603

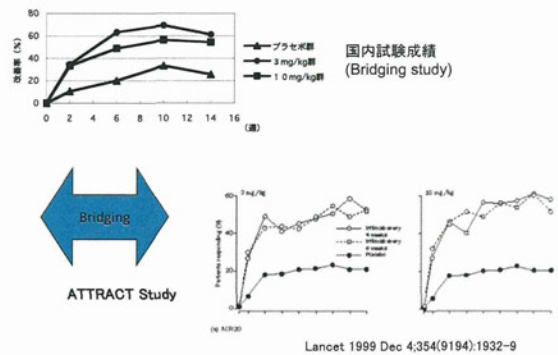
14

Complete clinical data package



15

Bridgingの妥当性について



16

3 国際共同試験

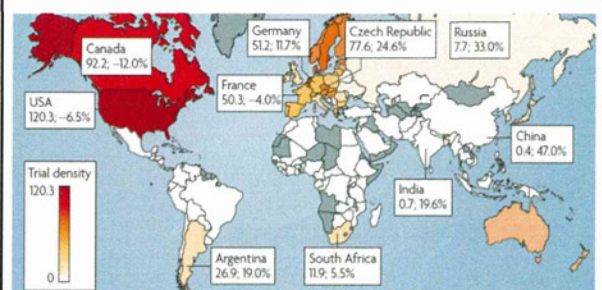


Figure 1 | Density of actively recruiting clinical sites of biopharmaceutical clinical trials worldwide. Density is in per country inhabitant (in millions; based on 2005 population censuses); darker orange/red denotes a higher density. The trial density and average relative annual growth rate in percent is shown for selected countries. The countries in grey had no actively recruiting biopharmaceutical clinical trial sites as of 12 April 2007.

19

国際共同治験推進と願っているが、欧米企業の臨床試験の実施場所は東欧、ロシア、南米、インド、中国へ



Trials in Developing Regions
(% of total filed with FDA)

Year	North America	Central/South America	Europe	Asia	Africa	Other
2000	83.9%	1.1%	12.8%	1.4%	0.2%	1.6%
2004	81.4%	1.5%	12.3%	1.5%	0.2%	1.6%
2008	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2009	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2010	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2011	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2012	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2013	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2014	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2015	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2016	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%
2017	77.8%	2.3%	11.4%	5.3%	0.2%	1.9%


Trials in Key Countries
(number filed with FDA)

Year	India	China	Other
2000	11	11	11
2001	11	11	11
2002	11	11	11
2003	11	11	11
2004	11	11	11
2005	11	11	11
2006	11	11	11
2007	11	11	11
2008	11	11	11
2009	11	11	11
2010	11	11	11
2011	11	11	11
2012	11	11	11
2013	11	11	11
2014	11	11	11
2015	11	11	11
2016	11	11	11
2017	11	11	11

Science 322: 210-223, 2008 (Oct 10)

デトロールの日韓共同試験

- 日本人の用量設定がされていない
- 全体としての有効性あり
- 日本人の有効性あり
- 韓国人の有効性なし
- 日本人の投与はわずか300名



世界同時開発試験

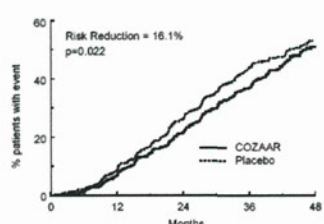
2010年6月発刊 (第1巻)
2010年7月発刊

117名 世界同時開発試験

試験番号	試験期間	試験地
117	2009年11月	韓国
118	2010年1月	韓国
119	2010年2月	韓国
120	2010年3月	韓国
121	2010年4月	韓国
122	2010年5月	韓国
123	2010年6月	韓国
124	2010年7月	韓国
125	2010年8月	韓国
126	2010年9月	韓国
127	2010年10月	韓国
128	2010年11月	韓国
129	2010年12月	韓国
130	2011年1月	韓国
131	2011年2月	韓国
132	2011年3月	韓国
133	2011年4月	韓国
134	2011年5月	韓国
135	2011年6月	韓国
136	2011年7月	韓国
137	2011年8月	韓国
138	2011年9月	韓国
139	2011年10月	韓国
140	2011年11月	韓国
141	2011年12月	韓国
142	2012年1月	韓国
143	2012年2月	韓国
144	2012年3月	韓国
145	2012年4月	韓国
146	2012年5月	韓国
147	2012年6月	韓国
148	2012年7月	韓国
149	2012年8月	韓国
150	2012年9月	韓国
151	2012年10月	韓国
152	2012年11月	韓国
153	2012年12月	韓国
154	2013年1月	韓国
155	2013年2月	韓国
156	2013年3月	韓国
157	2013年4月	韓国
158	2013年5月	韓国
159	2013年6月	韓国
160	2013年7月	韓国
161	2013年8月	韓国
162	2013年9月	韓国
163	2013年10月	韓国
164	2013年11月	韓国
165	2013年12月	韓国
166	2014年1月	韓国
167	2014年2月	韓国
168	2014年3月	韓国
169	2014年4月	韓国
170	2014年5月	韓国
171	2014年6月	韓国
172	2014年7月	韓国
173	2014年8月	韓国
174	2014年9月	韓国
175	2014年10月	韓国
176	2014年11月	韓国
177	2014年12月	韓国
178	2015年1月	韓国
179	2015年2月	韓国
180	2015年3月	韓国
181	2015年4月	韓国
182	2015年5月	韓国
183	2015年6月	韓国
184	2015年7月	韓国
185	2015年8月	韓国
186	2015年9月	韓国
187	2015年10月	韓国
188	2015年11月	韓国
189	2015年12月	韓国
190	2016年1月	韓国
191	2016年2月	韓国
192	2016年3月	韓国
193	2016年4月	韓国
194	2016年5月	韓国
195	2016年6月	韓国
196	2016年7月	韓国
197	2016年8月	韓国
198	2016年9月	韓国
199	2016年10月	韓国
200	2016年11月	韓国
201	2016年12月	韓国
202	2017年1月	韓国
203	2017年2月	韓国
204	2017年3月	韓国
205	2017年4月	韓国
206	2017年5月	韓国
207	2017年6月	韓国
208	2017年7月	韓国
209	2017年8月	韓国
210	2017年9月	韓国
211	2017年10月	韓国
212	2017年11月	韓国
213	2017年12月	韓国
214	2018年1月	韓国
215	2018年2月	韓国
216	2018年3月	韓国
217	2018年4月	韓国
218	2018年5月	韓国
219	2018年6月	韓国
220	2018年7月	韓国
221	2018年8月	韓国
222	2018年9月	韓国
223	2018年10月	韓国
224	2018年11月	韓国
225	2018年12月	韓国
226	2019年1月	韓国
227	2019年2月	韓国
228	2019年3月	韓国
229	2019年4月	韓国
230	2019年5月	韓国
231	2019年6月	韓国
232	2019年7月	韓国
233	2019年8月	韓国
234	2019年9月	韓国
235	2019年10月	韓国
236	2019年11月	韓国
237	2019年12月	韓国
238	2020年1月	韓国
239	2020年2月	韓国
240	2020年3月	韓国
241	2020年4月	韓国
242	2020年5月	韓国
243	2020年6月	韓国
244	2020年7月	韓国
245	2020年8月	韓国
246	2020年9月	韓国
247	2020年10月	韓国
248	2020年11月	韓国
249	2020年12月	韓国
250	2021年1月	韓国
251	2021年2月	韓国
252	2021年3月	韓国
253	2021年4月	韓国
254	2021年5月	韓国
255	2021年6月	韓国
256	2021年7月	韓国
257	2021年8月	韓国
258	2021年9月	韓国
259	2021年10月	韓国
260	2021年11月	韓国
261	2021年12月	韓国
262	2022年1月	韓国
263	2022年2月	韓国
264	2022年3月	韓国
265	2022年4月	韓国
266	2022年5月	韓国
267	2022年6月	韓国
268	2022年7月	韓国
269	2022年8月	韓国
270	2022年9月	韓国
271	2022年10月	韓国
272	2022年11月	韓国
273	2022年12月	韓国
274	2023年1月	韓国
275	2023年2月	韓国
276	2023年3月	韓国
277	2023年4月	韓国
278	2023年5月	韓国
279	2023年6月	韓国
280	2023年7月	韓国
281	2023年8月	韓国
282	2023年9月	韓国
283	2023年10月	韓国
284	2023年11月	韓国
285	2023年12月	韓国
286	2024年1月	韓国
287	2024年2月	韓国
288	2024年3月	韓国
289	2024年4月	韓国
290	2024年5月	韓国
291	2024年6月	韓国
292	2024年7月	韓国
293	2024年8月	韓国
294	2024年9月	韓国
295	2024年10月	韓国
296	2024年11月	韓国
297	2024年12月	韓国
298	2025年1月	韓国
299	2025年2月	韓国
300	2025年3月	韓国

CDER home pageより

COZAAR® (LOSARTAN POTASSIUM TABLETS)



Risk Reduction = 16.1%
p=0.022

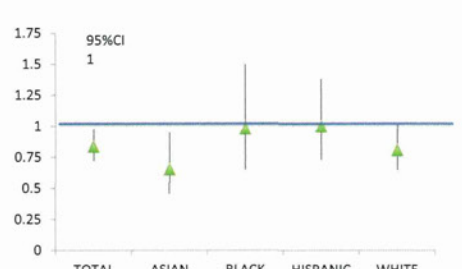
CDER home pageより

Table 2 Efficacy Outcomes within Demographic Subgroups

	No. of Patients	Primary Composite Endpoint			ESRD		
		COZAAR Event Rate %	Placebo Event Rate %	Hazard Ratio (95% CI)	COZAAR Event Rate %	Placebo Event Rate %	Hazard Ratio (95% CI)
Overall Results	1513	43.3	47.1	0.839 (0.721, 0.977)	19.0	25.5	0.714 (0.576, 0.885)
Age							
<65 years	1055	44.1	49.0	0.784 (0.653, 0.941)	21.1	28.3	0.670 (0.521, 0.863)
≥65 years	508	42.3	43.3	0.978 (0.749, 1.277)	16.5	19.6	0.847 (0.560, 1.281)
Gender							
Female	557	47.8	54.1	0.782 (0.603, 0.982)	22.8	32.8	0.601 (0.436, 0.828)
Male	956	40.9	43.3	0.892 (0.733, 1.085)	17.5	21.5	0.809 (0.603, 1.081)
Race							
Asian	252	41.9	54.8	0.695 (0.453, 0.947)	18.8	27.4	0.625 (0.367, 1.060)
Black	230	40.0	39.0	0.983 (0.647, 1.495)	17.6	21.0	0.831 (0.456, 1.516)
Hispanic	277	55.0	54.0	1.003 (0.728, 1.380)	30.0	28.5	1.024 (0.661, 1.586)
White	753	40.3	43.2	0.809 (0.645, 1.013)	16.2	23.9	0.596 (0.427, 0.831)

CDER home pageより

ハザード比と95%信頼区間



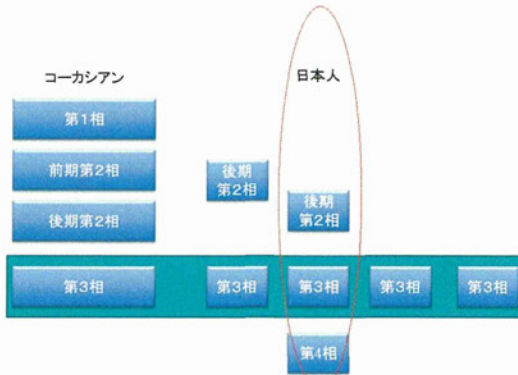
95%CI

1

TOTAL ASIAN BLACK HISPANIC WHITE

CDER home pageより

臨床試験・世界同時開発試験



国際共同治験に関する基本的考え方 について

- 薬食審査発第0928010号／平成19年9月28日

Q4 2相試験について

- 海外臨床試験成績に基づき用量設定を行い、国内での用量反応試験を実施せずに、検証的な第3相試験から日本人を組み入れるという開発計画は受入れ可能か？

解説1

- 日本人と外国人との間で薬物の体内動態等が異なることもあり、また、外国人での臨床試験結果に基づき設定された推奨用量が日本人での推奨用量であると結論付けることは困難である

解説2

- 用量反応試験に日本人の患者等を組み入れ、民族間での用量反応性の差異を臨床開発の早期に同定し、その後の検証的試験を計画することが望まれる。
- また、仮に日本人と外国人とで推奨用量が異なっている場合、各地域ごとに設定した用量について、有効性及び安全性の検証が同等に扱えることを適切に説明できるのであれば、その後の第3相国際共同治験(検証的試験)において各地域での結果を統合し主要な解析集団として取り扱うことも可能である。

Q6 至適用量の設定

- 用量反応試験等の探索的な試験あるいは検証的な試験を国際共同治験として実施する場合に、症例数の設定及び日本人の症例の割合の決定はどのようにすることが適切であるか？

解説1

- 国際共同試験では、全集団での結果を前提とした症例数の設定も可能であり、日本人の部分集団において統計的な有意差を検出するだけの検出力を必ずしも確保する必要はない。しかし、検証的試験での主要な解析対象を全集団として規定する場合には、各地域での集団ではなく、全地域での集団を一つの集団としてみなすことができると考えた根拠を説明する必要がある。

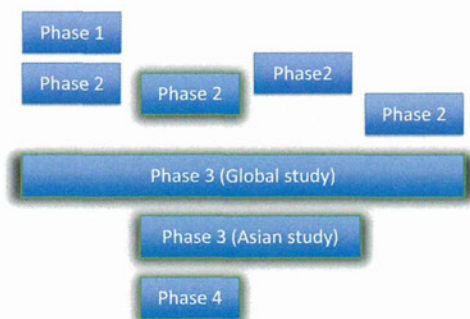
31

解説2

- 仮に日本人の部分集団での結果が、全集団での結果と著しく乖離している場合にはその理由を十分検討すべきであり、必要に応じさらなる臨床試験の実施も考慮すべきであることから、このような場合には、総合機構における対面助言を活用することが推奨される。
- 国際共同試験は、全集団での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるよう計画すべきであり、各地域での一貫性が担保されることで、全集団での結果を適切に各地域に外挿することが可能となると考えられる。

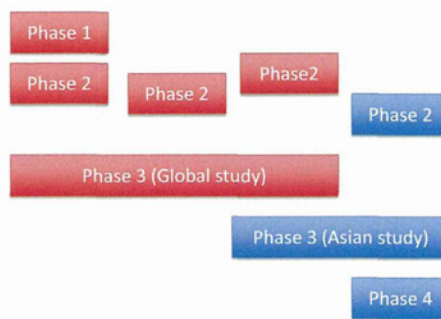
32

国際共同試験



33

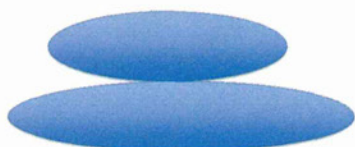
アジア試験？



34

結果は？

- 各施設での実施状況が示す通り……

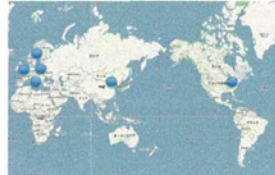


35

4 海外のアカデミアの取り組み

新薬開発における 海外AROの試験実施体制(例)

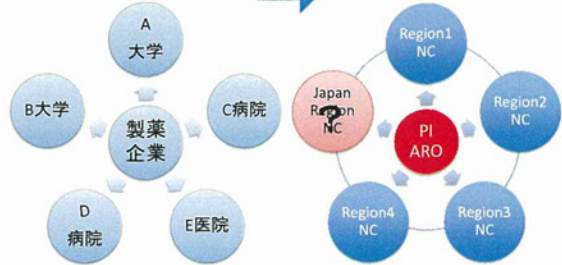
UK, North America, China, Germany, Italy, Scandinavia



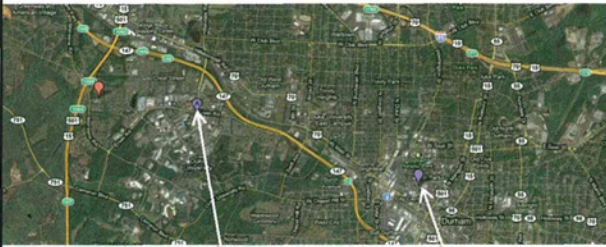
PIIによるSteering committeeと世界のAROの連携

臨床試験の国際化への対応

日本型ローカル開発 → 欧米型共同開発



ノースカロライナ州ダーラム市



A: Duke大学病院/北キャンパス

B: Downtown

N Engl J Med. 2011 Aug 27. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Averum A, Bahit MC, Diaz B, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasid M, Gersh BJ, Golitsyn S, Gotts S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JJ, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; the ARISTOTLE Committees and Investigators.
- Source
- The authors' affiliations are listed in the Appendix.
- Abstract
- Background Vitamin K antagonists are highly effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation but have several limitations. Apixaban is a novel oral direct factor Xa inhibitor that has been shown to reduce the risk of stroke in a similar population in comparison with aspirin. Methods In this randomized, double-blind trial, we compared apixaban (at a dose of 5 mg twice daily) with warfarin (target international normalized ratio, 2.0 to 3.0) in 18,201 patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for stroke. The primary outcome was ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism. The trial was designed to test for noninferiority, with key secondary objectives of testing for superiority with respect to the primary outcome and to the rates of major bleeding and death from any cause. Results The median duration of follow-up was 1.8 years. The rate of the primary outcome was 1.27% per year in the apixaban group, as compared with 1.60% per year in the warfarin group (hazard ratio with apixaban, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 for noninferiority; P=0.01 for superiority). The rate of major bleeding was 2.13% per year in the apixaban group, as compared with 3.09% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001), and the rates of death from any cause were 3.52% and 3.94%, respectively (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P=0.047). The rate of hemorrhagic stroke was 0.24% per year in the apixaban group, as compared with 0.47% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75; P<0.001), and the rate of ischemic or uncertain type of stroke was 0.97% per year in the apixaban group and 1.05% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.74 to 1.13; P=0.42). Conclusions In patients with atrial fibrillation, apixaban was superior to warfarin in preventing stroke or systemic embolism, caused less bleeding, and resulted in lower mortality. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer; ARISTOTLE ClinicalTrials.gov number, NCT00412984.)

Functional Groups (1000人)

- Direct
 - 1) Faculty
 - 2) Bio Signature
 - 3) Clinical Data Integration
 - 4) Communications
 - 5) Project Office
 - 6) Quality Assurance
 - 7) Regulatory
 - 8) Statistics
- Indirect
 - 1) Business Development
 - 2) Contracts
 - 3) Facilities Service
 - 4) Finance
 - 5) Human Resources
 - 6) Information Technology

Direct Faculty Leadership




John Alexander, MD
Associate Professor of Medicine
Director Site-Based Research

Faculty Leadership

研究者を基本とした研究体制の構築
新しい臨床試験のデザインのアイデア
Duke大学医学部および病院とDCRIとの人材の一体的な運用

研究者による心疾患の疫学研究の大規模なデータベースの構築を基盤とした組織構築および発展

Clinical Operations Project leader



Nikki Erickson
Director, Clinical Operations


Lisa G Berdan, PA, MHS
Assistant Director
Cardiovascular Mega trials

Tyrus Rorick, RN
Project Leader
Cardiovascular Mega trials

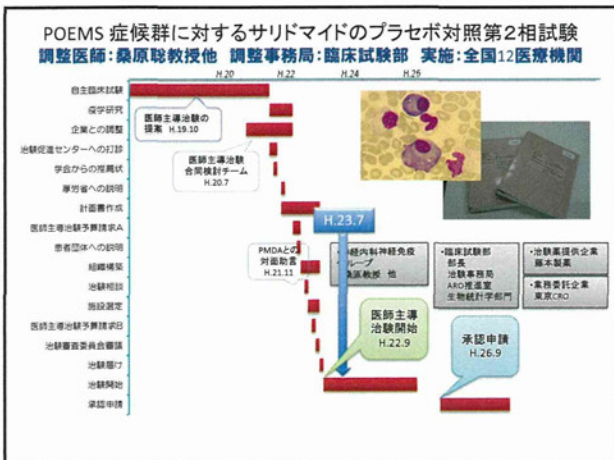
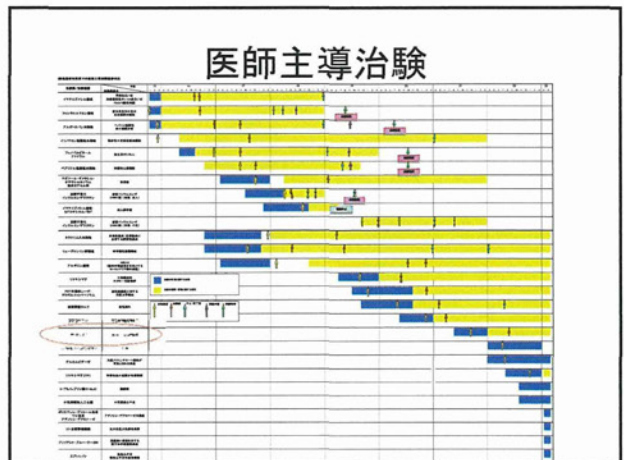
オペレーション部門およびプロジェクトリーダー

臨床試験全体の推進を担当する部門
100人のプロジェクトリーダーが在籍
研究者 (faculty development) と共に試験のオペレーションを行っている
(CROとの違い)
モニタリングの実施とモニター育成
モニターの50%がRNsの経験をもつ

Global study with DCRI and other ARO



5 日本のアカデミア発の臨床試験



未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、未承認薬等の優先度の検討、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。未承認薬・適応外薬に係る要望の公募を実施。募集期間は昨年6月18日から、8月17日まで。

< 公募する要望の条件 >

- 熱帯原薬
 - 欧米4か国(米、英、独、仏)のいずれかの国で承認されていること
- 適応外薬
 - 欧米4か国のいずれかの国で承認(公的医療保険制度の適用を含む)されていること

【医療上その必要性が高いとは次の(1)及び(2)の両方に該当するもの】

- (1) 適応外薬の重要性が次のいずれかの場合
 - ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
 - イ 痛みの進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- (2) 医療上の有用性が次のいずれかの場合
 - ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

※ 学合案においては、科学的エビデンスに基づき有効性及び安全性の経路等を示すことで提出

【今後の検討の流れ】

【学会・患者団体等】未承認薬・適応外薬に係る要望
約2000の団体・個人から約600の要望が提出。重複をふくめると324件の要望(未承認薬89件、適応外薬等235件)

【製薬業界】要望に係る見解の提出(昨年11月、本年2月)

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(仮称)
未承認薬使用問題検討会議
小児薬物療法検討会議を専断的に立ち

WG(分野ごと設置)

医療上の必要性を評価

【製薬企業】承認申請に向けた開発の実施

【開発支援】
- 希少疾病用医薬品指定等により開発支援
- 公知申請への該当性の妥当性を確認
- 承認申請のために追加で実施が必要と認められる試験の実用性を確認

【審議会】必要に応じて、評価報告書等の事前評価等

平成23年度 早期・探索的臨床試験拠点の整備について(2)

(世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点の整備事業
平成23年度予算額 26億円(新規)
(難病、がん、肝炎等の疾患の克服(うち 臨床試験) 平成23年度予算額 7億円(新規))

特定分野の早期・探索的臨床試験拠点病院

ヒトに初めての臨床試験を可能とするインフラを整備

(重点分野の例)
・がん
・神経・精神疾患
・脳心血管領域

○医師主導治験を実施する場合
以下の費用を補助
・治験薬の製造(GMP対応)
・プロトコル作成
・データ管理業務
・治験相談費用 等

研究者・臨床研究コーディネーター等の人材
診断機器等設備 等の体制整備 (整備費26億円)

○医師主導治験を実施する場合
以下の費用を補助
・治験薬の製造(GMP対応)
・プロトコル作成
・データ管理業務
・治験相談費用 等

整備費と研究費の連動 (研究費 7億円)

世界に先駆けた日本発の革新的新薬・医療機器を創出

目標: 新規薬物・機器について、世界に先駆けて承認又は日本での開発段階が世界中で最も進んでいる状況を実現すること。

Chiba ARO project team

- Faculty (3)
- Operation head (1)
- PM (3)
- DM (4)
- Stat (2)
- Monitor (1)
- Safety (2)
- Law, Regulation (1)
- Admin
- CRC

- Project 1 医師主導治験
- Project 2 DM自主研究
- Project 3 高度医療
- Project 4 医師主導治験
- Project 5 佐賀大循環器
- Project 6 高度医療

OUR GOALS

Our vision is to become a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Research
To become a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Education
To provide a high-quality education for our students, and to become a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Technology
To become a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Leadership
To become a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

CCRC Chiba University Clinical Research Center
1-1-1 Inarima, Chiba City, Chiba Prefecture, Japan
Phone: +81-43-256-1111 Fax: +81-43-256-1112
www.chiba-crc.jp

Our Mission:

To improve patient care by developing scientific leadership and ensuring high ethical standards through innovative and collaborative clinical research

About CCRC

Chiba University Clinical Research Center (CCRC) was established in 2007 as a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

CCRC is a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

CCRC is a center for innovative, evidence-based research and high-quality education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

OUR PRINCIPLES

Scientific Leadership & Innovation

At Chiba University Clinical Research Center, we are committed to scientific leadership and innovation. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Faculty Leadership and Organization

Our faculty is committed to scientific leadership and innovation. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Regulatory and Ethical Standards

We are committed to regulatory and ethical standards. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Data Management

We are committed to data management. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Education

We are committed to education. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Translational Research

We are committed to translational research. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

CCRC AND THE PARTNERSHIPS

Collaboration Throughout Japan and Across the World

CCRC is committed to collaboration throughout Japan and across the world. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Regulatory Agencies and Pharmaceutical Companies

CCRC is committed to collaboration with regulatory agencies and pharmaceutical companies. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Collaboration with International Institutions

CCRC is committed to collaboration with international institutions. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

Global study with DCRI and other AROs

CCRC is committed to global study with DCRI and other AROs. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

UNICT Alliance

CCRC is committed to the UNICT Alliance. We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

CCN(Chiba Clinical Trial Network)

CCRC is committed to the CCN(Chiba Clinical Trial Network). We believe we can accomplish this vision through innovation and collaboration between research and education, and through our commitment to excellence in research and education.

国際拠点臨床研究コーディネイティングセンター
Japan International Academic Clinical Research Organization



6 千葉大学の取り組み

全国10カ所の臨床研究施設の設置 -明確な成果の実現へと社会への還元へ-



2000年 治験センター設立

医師 1, 薬 2, 看 2, 事 0

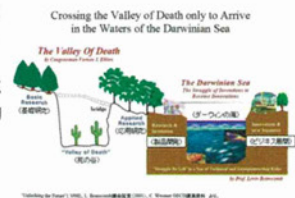
千葉大学の取り組み

①国際試験を含む治験の増加・豊富な専門医





基礎研究と臨床研究をつなぐ 架け橋

- 我が国の医学における主要論文の掲載数は、基礎分野は世界4位であるが、臨床分野は18位である。
- 基礎での発見を臨床へ応用する事は研究者の努力のみでは不可能である。
 - 死の谷
 - ダーウィンの谷
 - 規制の谷



未来開拓センター

Treatment zone Virus

Quality control

CPC (GMP)

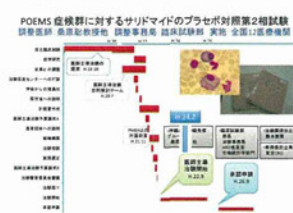
1,500m² GMP: 300m²

2019/9/25

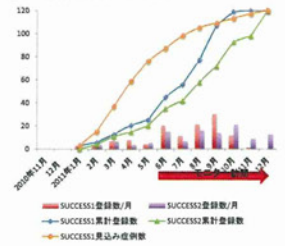
治験、医師主導治験、高度医療評価制度の実践

① 医師主導治験

POEMS 症候群に対するサリドマイドのプラセボ対照第2相試験
試験名称: 高度医療評価 医師主導治験 実例: 全国11医療機関



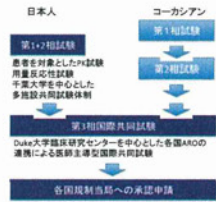
② 多施設共同試験



治験、医師主導治験、高度医療評価制度の実践

③ 国際共同試験

高脂血症治療薬の国際共同試験



④ 高度医療評価制度

試験薬: α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞 (Chiba-NKT)

高度医療での適応疾患: 切除不能進行期または再発非小細胞肺癌

・試験名: 切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対するChiba-NKTを用いた免疫細胞療法

・試験デザイン:
 ・単群オープン試験
 ・期間: H23.11~H27.10
 ・試験人数: 35例
 ・主要評価項目: 全生存期間

準備

- 作用メカニズムは適切か
- 安全性のデータはどのくらいあるのか
- 日本人での開発は必要か
- どのような試験を日本で実施すべきか
- 試験の骨子はどうか
- 実施体制はどうか
- KOLとしてだれを呼ぶのか
- 治験相談はどのようにじっしするか


手続き

- 業務分担表の作成
- CDM
- Contract
- Budget

NK T cell project

学内のシーズ開発

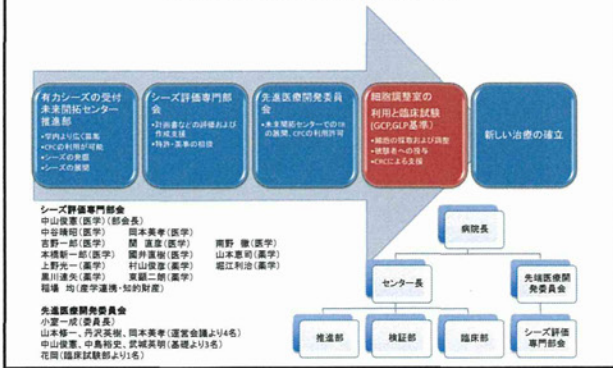
- 肺癌に対するNKT治療



1997 NKT ligand発見

- モデルマウスでの試験
- 非臨床試験の実施
- Ligandの製造
- 細胞調整室の設置
- 肺癌を対象とした探索的試験の開始
- 附属病院臨床試験部の関与
- 高度医療評価制度の承認 (高度医療試験の開始)

シーズの発掘から評価、実施、
先進医療の治療開発まで



科学的な方法論に基づいた臨床研究を計画、推進、
評価、検証を行うための研究基盤整備と人材育成



科学的な方法論に基づいた臨床研究を計画、推進、
評価、検証を行うための研究基盤整備と人材育成

臨床研究基盤整備

(1) WEB電子症例報告書 (Electric Data Capturing System)

- 国際標準の Medidata Rave の WEB電子症例報告書 (EDC) を導入
- システム/ハードウェア/ソフトウェアの導入
- 施設整備を実施
- 医師主導治験での運用開始

人材育成

- (2) Duke University Clinical Research Instituteとの交流
 - Clinical Research Fellow として医師を派遣
- (3) PMDAとの交流
 - 臨床医学審査官として医師を派遣
 - 薬学修士の就職
 - PMDA、厚生省委員

まとめ

1. ある臨床試験について...
2. 従来の日本の臨床試験
3. 国際共同試験 (日本もその一員です)
4. 海外のアカデミアでは主体的に試験を実施
5. 日本のアカデミア発の臨床試験の変化
6. 千葉大学の臨床試験は変化していきます



ご清聴ありがとうございます



CCRC Chiba University Clinical Research Center
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 2012.12.18

臨床研究を成功させるための 基本的な知識

臨床試験部
花岡英紀

概要

1. 千葉大学の臨床研究
2. 試験計画
3. 背景と目的
4. 試験のゴール
5. 試験の方法
6. 主要評価項目
7. 研究推進
8. 成功の鍵

臨床研究中核病院 -明確な成果の実現へと社会への還元へ-

● 早期探索臨床研究機関
● 臨床研究中核病院

北海道大学
京都大学
国立がん研究センター
東京大学
千葉大学
慶応大学
名古屋大学
大阪大学
九州大学
国立循環器病研究センター

Global ARO Network の Japan leading AROとして

- ・ 国際標準の組織とシステム
- ・ 海外臨床研究機関との連携
- ・ ARO主導型臨床試験の計画・立案・実施

臨床研究中核病院として日本発の革新的な 医薬品・医療機器の創出をめざすために

先遣派遣 (細胞治療, 幹細胞移植, 再生医療, 遺伝子導入) → 臨床研究中核病院 → 医療技術の承認

医師主導治験 (サリドマイド) → 臨床研究中核病院 → 医薬品の承認

アカデミック臨床研究機関主導 (国際共同試験) → 臨床研究中核病院 → 世界同時承認

ベンチャー連携シーズ開発 → 臨床研究中核病院 → 医療機器の承認

製造販売後第4相試験 → 臨床研究中核病院 → コクランレビュー 治療ガイドラインへの反映

臨床研究中核病院
基盤整備
人材育成
組織構築

臨床研究:5分野

医師主導治験 医薬品の適応拡大 POEMS症候群に対するサリドマイド治療

高度医療 医療技術開発 肺癌・肺結核癌に対する 2a-Gala 抗体 (Chiba NKT) 療法

XXX病に対するシクロスポリン治療

急性心不全に対する新規作用機序による薬物治療 (コーカン)

急性腎臓病に対する G-CSF が有効な使用法 (動物再生療法)

家族性 LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入 (細胞移植療法)

AHO 主導 (国際共同治験) 世界同時承認 急性心不全に対する新規作用機序による薬物治療 (コーカン)

第1相試験 → 第2相試験 → 第3相試験 → 承認申請

第1b+2a相試験 (患者を可食とした試験 用量反応性試験)

網膜色素変性症の既存薬の適応拡大 日本承認

創薬 日本のベンチャーとの共同研究 EP4拮抗薬 橋本ラオクオリア創薬 (元 Pfizer 社 研究所)

基礎研究 非臨床試験 試験薬製造 第1相試験 → POC study → 市販後 育薬、併用療法・安全性

クローン病 小腸憩室炎

糖尿病に対する DPP4-i の使用療法に関する比較試験

千葉大学
Chiba University

臨床試験の新規申請に関する義務 第27条 臨床実施計画書

- ・ 実施体制
- ・ 背景
- ・ 目的と必要性
- ・ 試験薬の概要と提供者
- ・ 試験の方法
- ・ 対象患者の選択除外基準
- ・ 評価項目
- ・ 観察検査項目
- ・ 中止基準
- ・ 危険性と不利益、利益
- ・ ICの手続き
- ・ 他の治療
- ・ 試験の終了、中止、中断
- ・ 試験の実施期間
- ・ 統計解析
- ・ 倫理規範の遵守
- ・ 個人情報の保護
- ・ データの取り扱いと記録の保存
- ・ 公表に関する取り決め
- ・ 補償と支払い
- ・ 臨床試験の資金源と利益相反
- ・ 直接閲覧
- ・ 品質管理と保証

計画書作成ガイドライン 2011改訂版 (臨床試験部ホームページ参照)

試験の背景

疾患の基本的な背景

新薬の期待

基本的な課題1

基本的な課題2

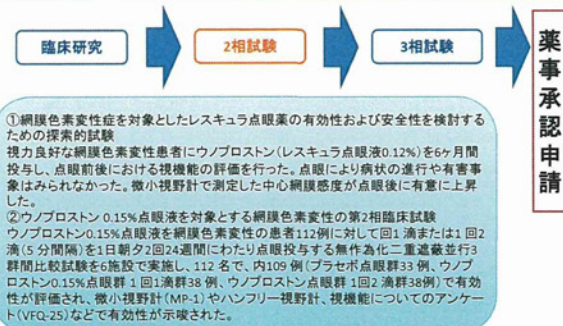
試験を実施する科学的根拠は？

- 現在の標準治療は何か？
- 新しい治療法を証明する目的は何か？
- 過去に何らかの経験や疫学データはあるのか？
- どのくらいの有効性が期待されるのか？
- 試験のゴールは何か？

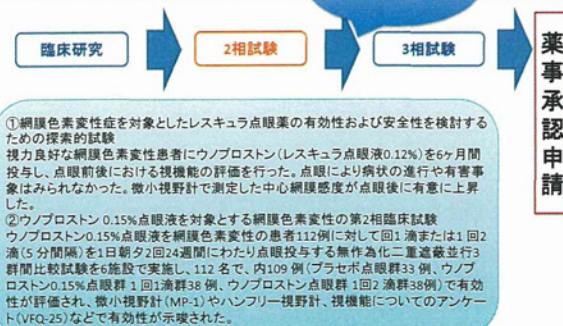
試験のゴール？



試験のゴール



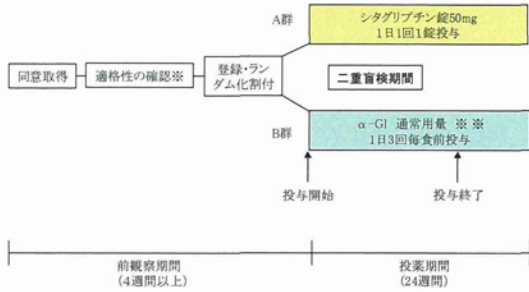
試験のゴール



目的と必要性

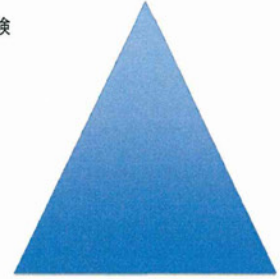
- インスリン抵抗性改善薬のみでは十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者への追加薬として、DPP-4阻害薬シタグリブテンとα-GIとの血糖低下作用を比較検討し、シタグリブテンの臨床的有用性を評価する。
- 合わせて脂質代謝や酸化ストレスマーカー、忍容性に対する影響を比較検討しシタグリブテンの臨床的有用性を評価する。

試験の方法



試験のエビデンスレベル?

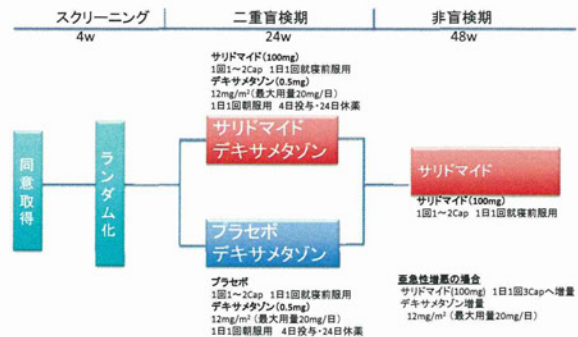
- メタ解析
- 二重盲検ランダム化比較試験
- 非盲検オープン試験
- 前向き観察研究
- カルテ調査
- ケースシリーズ
- 症例報告



Cochrane Summaries Treatment for POEMS syndrome

- POEMS syndrome is a rare disorder of the blood which can cause a polyneuropathy (nerve symptoms such as numbness, tingling, pain, and muscle weakness) but can also involve many of the organs of the body, causing enlarged organs or organomegaly (usually liver, spleen, and lymph nodes), changes in hormone production or endocrinopathy (gynecomastia in men), abnormal blood protein (M-protein), and skin changes such as increased pigmentation or skin thickening. Its cause is not known. The quality of life of people with POEMS deteriorates because of progressive neuropathy, and accumulation of fluid in the limbs or in the abdominal cavity or cavity around the lungs. It is a potentially fatal disease, and serious complications can arise due to multiorgan failure. There is no established treatment regimen, but potentially effective treatments that have been tried include chemotherapy, irradiation, corticosteroids, thalidomide or lenalidomide, and blood stem cell transplantation. [This review found no randomized controlled trials of treatments for POEMS syndrome. Prospective treatment trials are needed to establish the relative values of different treatments.](#)

盲検期と非盲検期、レスキュー



主要評価項目

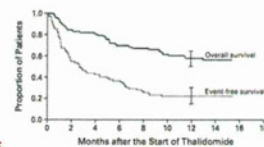
- 24週後の血清VEGFの減少率

$$\frac{VEGF(0w)-VEGF(24w)}{VEGF(0w)}$$

- 投与開始前の血清VEGFをベースライン値とし、ベースライン値から24週後の血清VEGF値減少量をベースラインで割った値を血清VEGFの減少率とする。

①生存期間

再発型多発性骨髄腫に対するサリドマイド治療

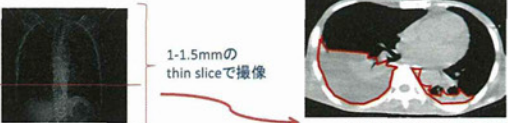


問題点

類縁疾患である多発性骨髄腫と比較し生命予後が長く数年である

POEMS症候群に対するサリドマイド治療

②胸水定量について



1-1.5mmの thin slice で撮像

用手的に胸水を囲み再構成し胸水量を推定

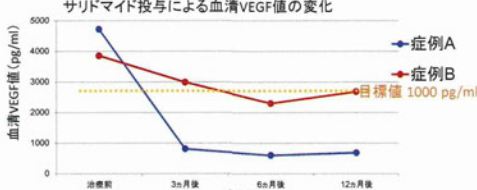
問題点

データの信頼性・再現性が不明（体位、測定者による影響など）であり、サリドマイド治療による変化が未知数

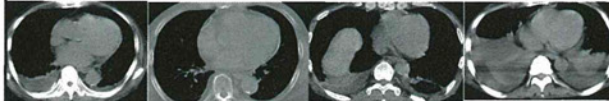
POEMS症候群に対するサリドマイド治療

血清VEGF値と胸水量の関係について

サリドマイド投与による血清VEGF値の変化



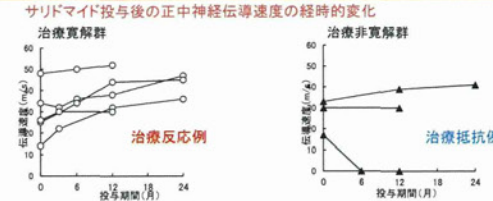
症例A 治療前 24ヶ月後 症例B 治療前 12ヶ月後



POEMS症候群に対するサリドマイド治療

③神経伝導速度

サリドマイド投与後の正中神経伝導速度の経時的変化



治療寛解群 治療反応例

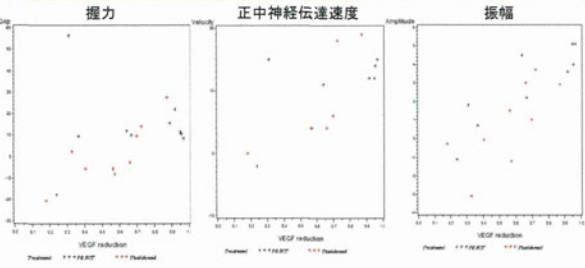
治療非寛解群 治療抵抗例

問題点

神経伝導速度の改善はゆっくりであり、その効果を確認するには時間がかかる

POEMS症候群に対するサリドマイド治療

神経伝導速度とVEGF



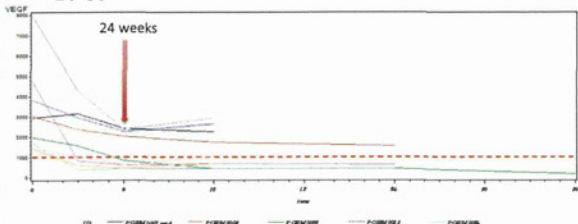
握力 正中神経伝導速度 振幅

24週後のVEGF減少率と運動機能(握力・正中神経伝導速度・振幅)の関係

POEMS症候群に対するサリドマイド治療

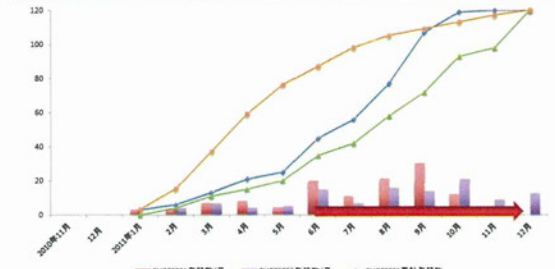
主要評価項目の評価時期の設定

- 24週後の血清VEGFの減少率 $\frac{VEGF(0w)-VEGF(24w)}{VEGF(0w)}$
- 投与開始前の血清VEGFをベースライン値とし、ベースライン値から24週後の血清VEGF値減少量をベースラインで割った値を血清VEGFの減少率とする。



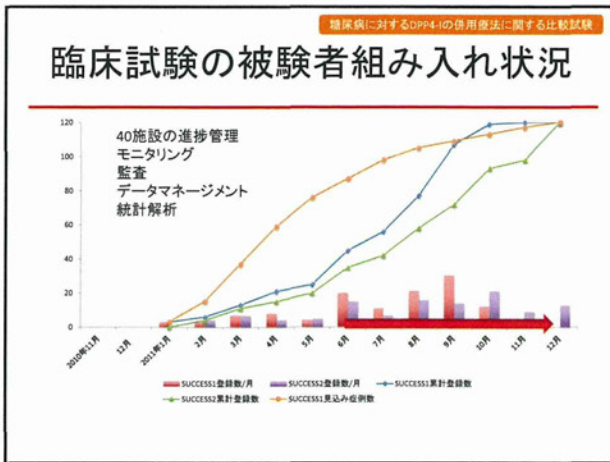
糖尿病に対するDPP4-阻害薬の使用法に関する比較試験

臨床試験の被験者組み入れ状況



2009年11月 12月 2010年1月 2月 3月 4月 5月 6月 7月 8月 9月 10月 11月 12月

SUCCESS1登録数/月 SUCCESS2登録数/月 SUCCESS1累計登録数 SUCCESS2累計登録数



臨床研究:5分類

医師主導治験 医薬品の適応拡大 POEMS症候群に対するサリドマイド治療 XX病に対するシクロスポリン治療	高度試験 医療技術開発 肺癌・膵臓癌に対するSg-Gala樹状細胞(Chiba-NCT)療法 重症虚血性心疾患に対する末梢血幹細胞による血管再生療法 急性腎臓病に対するG-CSFや幹細胞を用いた移植再生療法 家族性LCAT欠損症に対するLCAT遺伝子導入ES細胞移植療法
APOEε4/εε4共同治験 世界同時承認 急性心筋梗塞に対する新規作用機序による薬物治療 コーカシアン 日本人 第1相試験 → 第2相試験 → 第3相試験 第1b+2a相試験 患者を対象とした相試験 用量反応性試験 網膜色素変性症の既存薬の適応拡大 日本承認	創薬 日本のベンチャーとの共同研究 EP4拮抗薬他ラオクオリア創薬(元Pfizer社研究所) 基礎研究 非臨床試験 試験薬製造 第1相試験 POC study クローン病 非小細胞肺癌 市販後 育薬、特用療法・安全性 糖尿病に対するDPP4阻害剤の使用法に関する比較試験

千葉大学
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Chiba University

臨床研究:5分類

競争的資金の獲得

医師主導治験 医薬品の適応拡大 POEMS症候群に対するサリドマイド治療 XX病に対するシクロスポリン治療	高度試験 医療技術開発 肺癌・膵臓癌に対するSg-Gala樹状細胞(Chiba-NCT)療法 重症虚血性心疾患に対する末梢血幹細胞による血管再生療法 急性腎臓病に対するG-CSFや幹細胞を用いた移植再生療法 家族性LCAT欠損症に対するLCAT遺伝子導入ES細胞移植療法
APOEε4/εε4共同治験 世界同時承認 急性心筋梗塞に対する新規作用機序による薬物治療 コーカシアン 日本人 第1相試験 → 第2相試験 → 第3相試験 第1b+2a相試験 患者を対象とした相試験 用量反応性試験 網膜色素変性症の既存薬の適応拡大 日本承認	創薬 日本のベンチャーとの共同研究 EP4拮抗薬他ラオクオリア創薬(元Pfizer社研究所) 基礎研究 非臨床試験 試験薬製造 第1相試験 POC study クローン病 非小細胞肺癌 市販後 育薬、特用療法・安全性 糖尿病に対するDPP4阻害剤の使用法に関する比較試験

千葉大学
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Chiba University

- ## まとめ
1. 千葉大学では、素晴らしい臨床研究が行われています
 2. 試験を計画するには十分な準備が必要です
 3. 背景と目的は科学的に組み立てることが必要です
 4. 試験のゴールを明確にしましょう
 5. コントロールを考えましょう
 6. 主要評価項目を科学的な検討の上、設定することが重要であり、新たなバイオマーカーを使用することも重要です
 7. 研究を進めるためには、組織を作り、計画から実施、発表までを適切に進めましょう
 8. 成功の鍵として予算の獲得が不可欠です

千葉大学の臨床試験の諸手続きについて

臨床試験部
青柳玲子

- ## 本日の内容
1. 症例の管理
同意書の保管管理
症例の登録管理
 2. 重篤な有害事象発生時の対応
 3. 健康被害の補償および保険への加入

