

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サイエンス総合研究事業)

医師主導治験等の運用に関する研究

分担研究報告書

医師主導臨床試験の資金調達と拠点病院での支援体制・資金調達実態調査

研究分担者：大津 敦（国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター）

研究要旨：医師主導治験での資金源確保は各施設において大きな課題である。公的研究費は限られており、民間資金の獲得は重要なポイントである。当センターでは科研費などの公的競争的資金の獲得とともに、企業資金による契約型医師主導治験や産学連携ゲノムスクリーニングコンソーシアムの構築などを行い、資金の獲得とともにゲノム医療による個別化治療および新薬開発試験の活性化などを行った。

また、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」への対応に関する臨床試験拠点病院でのアンケートを実施し、モニタリング・監査などへの対応と資金獲得に関する調査を行った。その結果拠点病院であってもまだ対応は十分ではなく、施設内での人材育成や資金調達など課題が多いことが明らかとなった。施設内の研究をサポートするための資金に関しては病院収益や間接経費での負担を考えている施設は半数以下にとどまっており、研究者が自立して資金獲得を目指す必要性が浮き彫りにされた。

A．B．研究目的と方法

国の医薬品・医療機器開発拠点として策定された厚労省の「早期・探索的臨床試験拠点」や「臨床研究中核拠点」では、整備事業費による国からの補助を受けその役割を果たすための医師主導治験実施体制整備を行っている。国からの整備事業費補助は初年度の年間5億円から徐々に削減されて5年間で終了予定である。その後の自立化も強く求められていることから、医師主導治験支援人員などの人件費ねん出のための資金調達を急がねばならない。公的な研究費獲得などの努力とともに、企業などの民間資金を調達する必要性が生じている。H25

年度の研究では民間資金の調達とCOI管理についてモデル構築を行った。しかし、一般の臨床研究においてもH27年4月から「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」が施行され、侵襲を伴う（軽微な侵襲除く）介入試験でのモニタリングやデータ保管の義務化および必要に応じた監査の取入れなど、現実に資金調達なしには試験の実施が困難と考えられることから、H26年度の研究では、早期・探索臨床試験拠点および臨床研究中核拠点の計15拠点への支援体制(モニタリング・監査の実施状況・体制)および資金確保に関するアンケート調査を追加した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査などが主体であり倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

1) 医師主導治験の資金調達と COI 管理

国立がん研究センターは2011年に厚労省「早期・探索臨床試験拠点」に選定され、2013年から早期・探索臨床研究センター(EPCO)を設立してプロジェクトマネージャー、CTM、DM、生物統計、メディカルライティング、監査などのセントラル支援部門と、CRCなどのローカル支援部門の人員を任期付常勤、非常勤などの身分で両キャンパス合計で約30名確保して未承認薬医師主導治験実施体制を構築してきた。すでにEPOCの管理下で当センター開発薬剤3剤を含む医師主導治験を14試験、先進医療B(医療機器)を2試験など多数開始している。一方で本拠点整備事業による補助は2015年度で終了となることから、経営面での自立を求められており、人材雇用確保の観点から資金調達は大きな課題である。

EPOCでは、各種公的研究費、企業資金の取得、産学ゲノムコンソーシアムでの外部資金獲得などで経済的自立を図っている。理想的には、すべての試験経費を公的研究費取得で賄うことであり、すでに医師主導治験7試験、先進医療2試験では厚労科研究費など公的な競争的研究費を取得している。しかし、公的研究費は限られておりすべての医師主導治験経費を公的資金のみで賄うのは難しい。アカデミアシーズ開発による知財での収入を得るまでにはまだかなりの時間を要するのが現状である。一方、コストやマンパワーの問題からすべての開発試験を企業のみで実施するのは現実的に困難

であり、未承認段階での探索的な適応拡大試験などは世界的に研究者主導で実施される場合も多い。研究者にとっても、科学的に興味深い proof of concept (POC) 試験などを実施できる利点もあることから、合意が得られれば企業内のプロトコル審査を経て企業との契約のもとに資金及び薬剤提供を受けた医師主導治験が実施される。すでにEPOCにおいてはこのような形態の試験を3試験開始している。

企業資金による未承認薬医師治験における実施上の主な課題は、資金受け入れの透明化、COIの慎重な管理である。に関しては、プロトコル・IC文書作成、kick off meetingなどの臨床試験全体のマネジメント、安全性情報取扱い、登録およびデータマネジメント、モニタリング、薬剤管理搬送などの業務に関する費用算出基準値を示し、企業側との合意を得て契約を締結している。

一方、に関しては、COI開示に関する透明化を図っている。施設内の審査手続きに関しては、治験責任医師・分担医師に試験ごとにCOI報告書を提出し、独立したCOI委員会へ申請。セントラル業務従事者は、部門内のSOPに従ってCOI管理を実施。治験審査委員会には、プロトコルに加え、当該企業からの資金提供を盛り込んだ同意説明文書、COI報告書、企業との契約書、費用見積書などを添付した上で審査を依頼し承認を得ている。また、EPOCのホームページ上にも企業からの資金による試験であることを公表するなどの透明性に極力配慮した。試験開始後の運営は、安全性情報のやり取り以外はすべて企業から独立して実施している。

以上の企業資金での医師主導治験に加え、EPOCでは登録促進のための産学連携の全

国ゲノムコンソーシアムの構築も行った。当センター研究所で発見された肺腺がんでの *RET* 融合遺伝子に対して、その選択的阻害剤 vandetanib を用いた医師主導治験 (LURET 試験) を、厚労科研費を取得して開始している。*RET* 融合遺伝子は非小細胞肺がんの 1 - 2% と極めて低頻度であり、本試験での目標症例数 17 例を集積するためには約 2,000 例の膨大なスクリーニングが必要である。そのため、全国 190 施設の参加によるスクリーニングネットワーク (LC-SCRUM) を構築し、*RET* 陽性例は医師主導治験を実施する全国 7 施設へ紹介していただき、順調な症例集積を得てまもなく登録終了見込である。現在肺がんでは、同様の希少な患者集団に対して多数の企業治験も実施されているが、企業側から見るとこのような全国スクリーニングネットワークは症例集積スピードの観点から極めて魅力的である。一方、大腸がんにおいても文科省科学技術振興機構 (JST) 研究費による当院とベンチャー企業とで開発・承認取得した新規診断キットによる同様の全国遺伝子スクリーニングシステム (GI-SCREEN) を開始し、新薬開発試験の登録促進につなげている。

以上の 2 つのゲノムスクリーニングを合体させ、最新の遺伝子解析技術を用いた pan-cancer panel による産学連携全国がんゲノムスクリーニングコンソーシアム (SCRUM-JAPAN) を設立。国内外の製薬企業 10 社との共同研究として、ゲノム解析による最適化治療の普及と新薬開発試験の促進を目指す基盤を構築した。本コンソーシアムにより、日本人患者検体の貴重な遺伝子情報の公開が可能であり、さらに検体二次利用による新しいドライバー遺伝子の発見や次の創薬につながる可能性など、大

きな国家財産となることが期待される。全体の管理を行っている EPOC においても、データ管理費などの間接経費の取得が得られ、資金調達の一助となっている。このような産学連携コンソーシアム構築においても厚労省とのヒアリングなどを適宜実施しながら、COI に十分配慮した企業側との契約と、公的資金と企業資金の透明化を図って慎重に進めている。

2) 拠点施設での研究者主導試験支援体制および資金調達に関するアンケート調査

2015 年 4 月から実施される「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」(新統合指針)への拠点施設への上記対応状況について 2014 年 11 月にアンケート調査を実施した。15 拠点中 14 拠点から回答を得た。2013 年度に開始された侵襲を伴う研究者主導介入試験は全体で 470 試験実施されており、そのうちモニタリングが実施されている試験は 116(24.7%)試験、監査が実施されていた試験は 95(20.2%)試験であった。新統合指針への対応予定に関しては、モニタリングをすべて施設内の支援部門で対応するとした施設は 14 施設中 1 施設のみであり、大部分の施設では CRO への委託、診療科でのモニタリング体制構築 (相互モニタリング含む) などとの併用で対応する予定とされていた。監査に関しても、全試験で監査を予定している施設は 1 施設のみであり、10 施設は試験のリスクに応じて監査を実施予定と回答し、3 施設では調査時点で対応が検討中とされていた。また、監査の実施者に関してもモニタリング同様、施設内支援部門で一元的に対応するとした施設は 2 施設のみで、他の 12 施設は CRO 委託や診療科相互監査などとの併用と回答されていた。財源に関する質問については、施設の

病院収益や間接経費収益等から負担すると回答した施設が 6 施設で、研究者自らの資金獲得による負担としている施設が 7 施設、その他 7 施設（複数回答 5 施設）であり、多くの施設では種々の資金での調達のやりくりを考えている実情がうかがわれた。

D．考察

当センターでの資金調達に関しては、公的研究費の確保に加え、企業資金による医師主導治験の実施や産学ゲノムコンソーシアムでの民間資金流入など新たな試みを開始している。前者では資金および COI の透明性を最大限確保し、臨床試験の独立性を十分確保して実施している。後者では公的資金と民間資金の切り分けと透明性確保、企業間の利益の調整を行いながら構築を進めている。現時点でまだ十分ではないが、これらの努力を継続することで経済的な自立を目指す計画である。

一方、間もなく施行される新統合指針での研究者主導試験（侵襲を伴う介入試験）では特にモニタリングと必要に応じた監査の導入が必要となることから、資金面でのサポートがないと現実に試験を実施することが困難となる。整備事業費などをもとに臨床試験実施体制が整備されつつある拠点病院であっても、支援体制の構築や資金調達の面などでその対応に苦慮している状況が浮き彫りにされている。現在当研究班と大学病院アライアンスの合同チームによるリスクに応じたモニタリングや監査のガイドライン作成が進んでいるが、現実に応じた対応と施設内の教育によるサポート人材の質の向上がより重要となると考えられる。2015 年 4 月から始動する日本医療研究開発機構（AMED）などからの公的研究費の拡充が期待されるが、現時点では未承認薬の

医師主導治験などが中心となることが予想されており、市販薬を中心とした一般の研究者主導試験の資金調達をどうするかは大きな問題となることが予想される。

E．結論

医師主導治験での資金源確保は各施設において大きな課題であるが、企業資金による契約型医師主導治験のモデル構築や産学連携コンソーシアムの構築は、科学的にもより新しい分野への取り組みとしてわが国の企業・医師主導治験活性化につながることを期待される。現在 COI 管理を慎重に行いながら展開中である。

一方で、新統合指針への対応に関しては拠点病院でもまだ十分ではなく、施設内での人材育成や資金調達など課題が多い。モニタリング・監査などの柔軟な対応とサポート人材の質の向上を目指した施設内教育プログラムの充実化などが喫緊の課題となる。また、施設内の研究をサポートするための資金に関しては病院収益や間接経費での負担を考えている施設は半数以下にとどまっており、研究者が自立して資金獲得を目指す必要性が浮き彫りにされた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

なし

1．論文発表

該当する論文なし

2．学会発表

・PMDA ワークショップ（2014 年 9 月 1 日東京）「コンパニオン診断薬-開発および

評価の考え方と課題: 臨床の立場から」

・ The 19th Hong-Kong Annual Scientific Symposium(2014 年 11 月 22 日)「The EPOC personalized phase I clinical trial program in Japan」

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし