

第5回がん対策推進協議会がん研究専門委員会
2011年6月14日

わが国の臨床研究の体制整備に関する 課題と解決への方向性

国立がん研究センター東病院
臨床開発センター
大津 敦

臨床研究

観察研究

・症例報告 ・ケースシリーズ
・ケースコントロール ・コホート研究

介入研究

・治療・予防・診断・ケアなど、
ヒトへの介入を含む研究すべて

治験

・承認申請を目指した臨床試験
スポンサーにより企業治験と
医師主導治験にわかれる

臨床研究における課題と解決への方向性

- わが国における臨床試験環境の特異性
- 新薬初回承認申請試験における課題と解決への方向性
 - 1) 企業治験
 - 2) 研究者主導未承認薬試験
- 適応拡大試験における課題と解決の方向性

わが国における臨床試験環境の特異性

- 企業治験と研究者主導臨床試験の二重基準
＝臨床試験の質(ICH-GCP準拠)が担保されているのは企業治験のみ
- 臨床試験に対する法整備がされていない
＝規制当局へのIND申請なしに未承認薬臨床試験が許容されているのは先進国では日本のみ
- 国全体の臨床試験を統括する部署がない
＝米国でのNCI-CTEPに相当する部署がなく、無秩序な市販後のマーケット試験が多数を占める
- 新薬承認(国際治験参加)の遅れにより研究者主導臨床試験の大半が新規性なし

規制要件の違い(日米比較)

- 日本: 治験のみGCPで法規制
- 米国: すべての臨床研究: 45CFR46(コモンルール)
治験: コモンルール + 21CFR56(FDA)

	日本	米国
法規制	治験: 薬事法・GCP(法律) 研究者主導臨床試験: 「臨床研究に関する倫理指針」 (法律ではなくガイドライン)	全ての臨床研究: 45CFR46 治験: 21CFR56 (全て法律)
規制 当局	治験: 医薬品医療機器総合機構 研究者主導臨床試験: なし	治験: FDA 研究者主導臨床試験: NCI [‡] が スポンサー→CTEP [§] が審査

[‡] National Cancer Institute

[§] Cancer Therapy Evaluation Program

「臨床研究に関するEC指令」

- 1996年のICH合意によるICH-GCPに基づき、2001年5月に欧州議会及び欧州理事会指令（以下、EC指令という）として公布、各EU加盟国は2004年5月までに国内制度を整備
- 臨床試験の実施において、以下の事柄を規定
 - － 商業スポンサーか非商業スポンサーか、承認申請目的か否かに関わらず、試験実施前に、倫理審査委員会の審査に加えて規制当局の承認審査が必要
 - － 被験者の保護としての賠償・補償（compensation, indemnity）措置
 - － インフォームドコンセントのあり方
 - － 副作用報告のあり方、特に、重篤未知疑いのある有害事象（SUSAR）の規制当局及び倫理審査委員会への報告 等

各国の臨床試験規制

英国	フランス
<p>根拠法: 薬事法</p> <p>規制対象: 医薬品 (遺伝子治療、細胞治療、再生治療を含む。)</p> <p>非介入試験を除き、<u>非商業臨床試験を含む</u> (2004年以降)</p> <p>規制内容:</p> <p>事前の倫理審査委員会審査、規制当局審査、重篤未知関連有害事象報告、GCPの遵守等。</p> <p>その他:</p> <p>医療機器法に基づく医療機器の試験は同様の規制(非商業試験は含まない。)</p> <p>※その他手術等の医療技術、非介入試験は規制に含まれないが、NHSでは倫理審査が必要。</p>	<p>根拠法: 生物医学研究法(公衆衛生法典)</p> <p>規制対象: <u>すべての臨床試験</u></p> <p>非介入試験を除く。非商業臨床試験を含む医薬品、医療機器、手術等の医療技術</p> <p>規制内容:</p> <p>事前の倫理審査委員会審査(地域倫理審査委員会)、規制当局審査、インフォームドコンセント等。</p> <p>※非介入試験は、現行規則では倫理審査の必要もない。</p>

世界での研究者主導臨床試験の動向（欧米および韓国）

- すべての医薬品を使用する臨床試験でICH-GCP対応が必須
- 原則的にすべてIND申請を規制当局に提出して許可が必要（＝科学的審査）
- 倫理審査に関してはセントラルIRBを採用している国が多い
- 既承認薬の一部の試験でIND申請は不要(IND exemption)
- 未承認薬を治験届なしに臨床導入することは法的な規制がある（＝日本だけが例外的）

・国際試験が一般化した現在において、日本だけが例外的な対応をとることは許容されなくなっている
（NEJM、Lancetなどのtop journalでは英文プロトコルの提出も求められる）

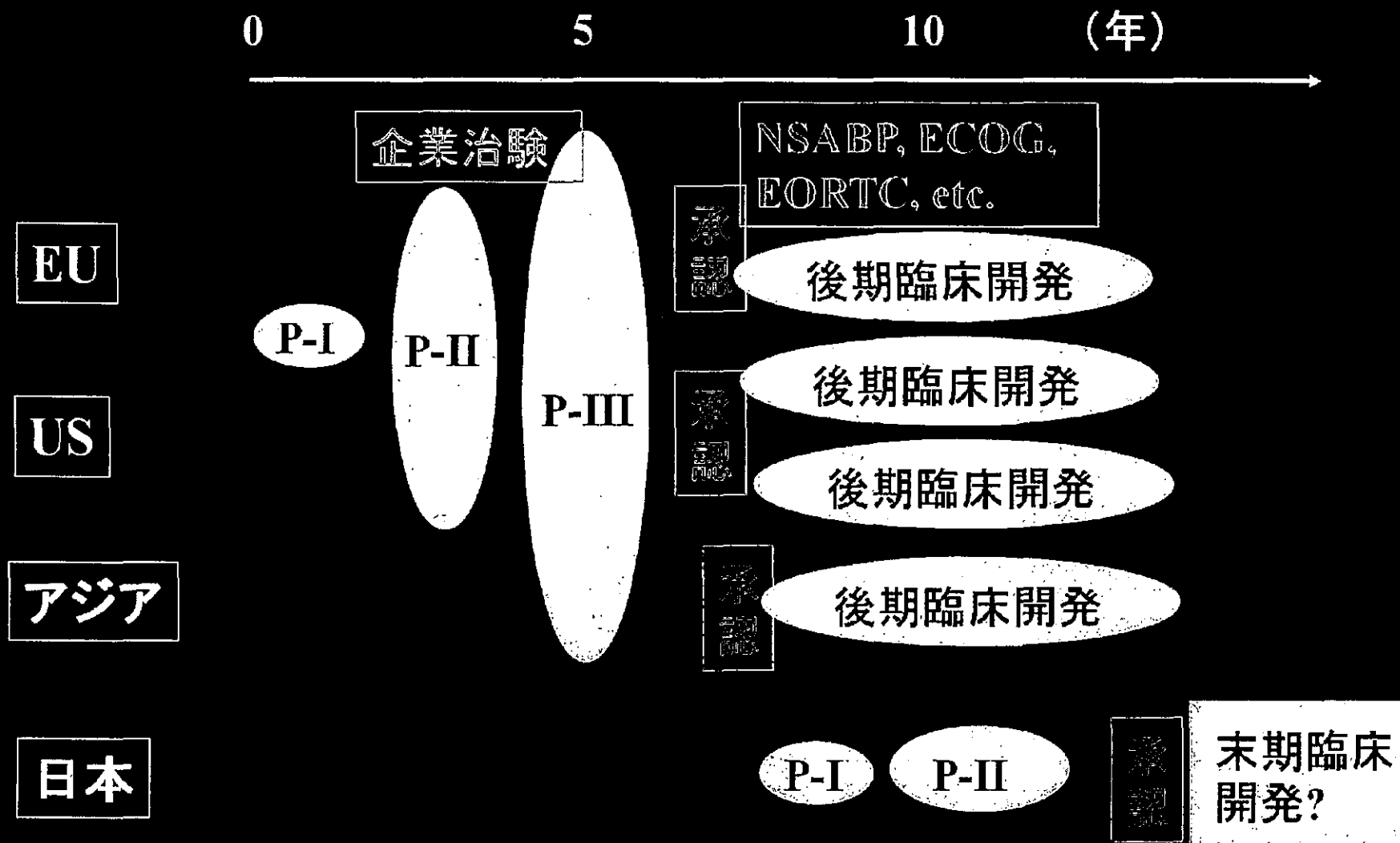
研究者主導臨床試験環境整備への方向性

- 近い将来すべての医薬品を使用する臨床試験の届け出および当局審査、ICH-GCP対応を必須とする法規制の整備と審査人員の確保
- 臨床試験参加施設基盤整備に対する公的支援および支援スタッフ雇用のための研究費の柔軟な運用の許容
- 国全体の臨床試験の統括および薬事面などの支援をする専任部署の設置
- 研究者の臨床試験に対する意識改革（よりinnovativeな方向性へ）

臨床研究における課題と解決への方向性

- わが国における臨床試験環境の特異性
- 新薬初回承認申請試験における課題と解決への方向性
 - 1) 企業治験
 - 2) 研究者主導未承認薬試験
- 適応拡大試験における課題と解決の方向性

取り残されていた日本の新薬開発状況: 2005年前後大腸癌 (OHP, BV, Cmab)



大津敦: 第1回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム(2006)

新規抗がん剤 開発の流れ

開発担当施設

世界TOP施設

MSKCC
M.D.Anderson
Royal Marsden et al
国内数施設

Global治験施設

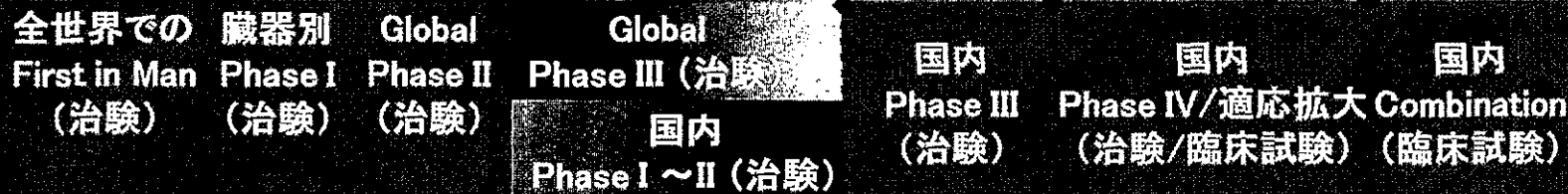
国内では
・全がん協
・大学など
20-30施設

国内治験施設

上記以外の
全がん協・
大学病院
など40~50施設

臨床研究施設

上記以外の
がん診療連携
拠点病院など
200~300施設



1~2年

2~3年

3~5年

3~5年

3~5年

4~10年

製薬会社Global本社主導
にて世界TOP施設で実施

リサーチIND制度に基づいた
研究者主導承認薬試験

Global 同時開発
での承認ポイント

従来型の開発での
承認ポイント

いわゆる
"ドラッグラグ"

製薬会社Global本社主導にて
国際共同治験として実施
日本が参加→世界同時申請

日本が不参加↓
日本支社主導で
Phase I, IIからやり直し

製薬会社日本支社が主導にて
治験として実施

適応拡大試験などは高度医療評価制度
などで実施される可能性有り

イノベーション創出のためには、
First in Man・Global治験に参加可能な
ハイレベル施設の育成が肝要！

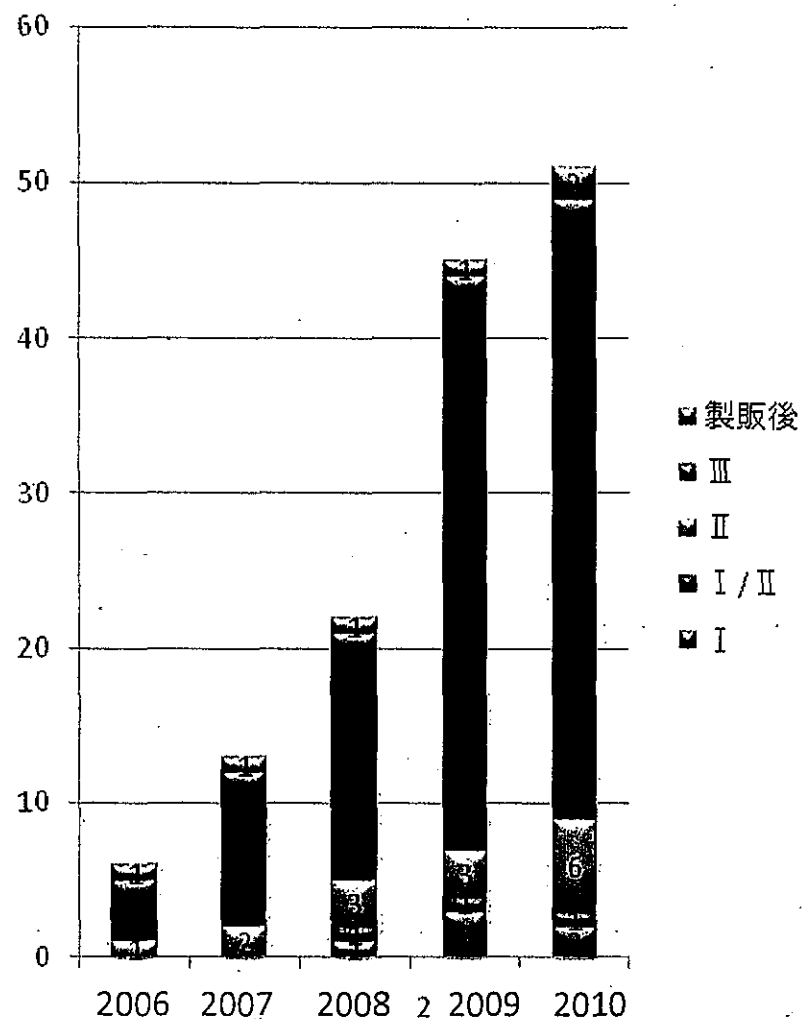
世界TOP施設は、産官学連携での
イノベーション創出の「場」の中心となりうる！

ここをいくら効率化しても世界の後を追うだけ
ドラッグラグは短くはなっても構造上"消失"しない！
イノベーションもここからは生まれてこない。

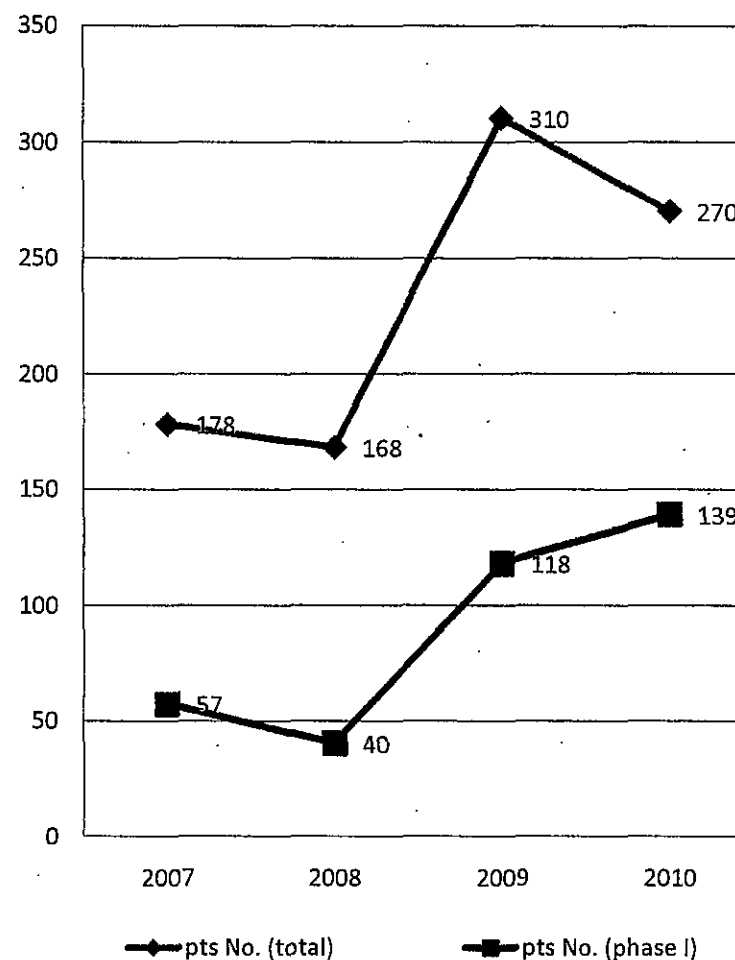
既存薬剤・放射線
などとの併用を臨床
研究として実施
JCOG、WJOGなど

治験実績(NCCHE)

国際共同治験件数 (新規+継続)



治験実施症例数 (全症例数 & phase I 実施数)



胃癌に対する国際治験と日本のイニシアチブ

Line	Study	Control arm	Agent tested	Primary endpoint	Japan participate	Japan accrual rank
First	ToGA	cape(FU)/cis	trastuzumab	OS	○	No.2
	LOGiC	cape/oxa	lapatinib	OS	×	
	AVAGAST	cape(FU)/cis	bevacizumab	OS	◎	No.1
	EXPAND	cape/cis	cetuximab	PFS	○	?
Second	TyTAN	paclitaxel	lapatinib	OS	◎	No.1
	RAINBOW	paclitaxel	ramucirumab	OS	◎	recruiting
		placebo	ramucirumab	OS	×	
Second /third	GRANITE1	placebo	everolimus	OS	◎	No. 2

大腸癌に対する国際治験での登録数の実例

国別	登録数	登録期間	1ヶ月当り 登録数	Screening failure (%)
イタリア	134	9.5ヶ月	14.1	23%
フランス	105	8ヶ月	13.1	31%
日本	83	3ヶ月	27.7	13%
ベルギー	82	8ヶ月	10.3	15%
スペイン	79	8.5ヶ月	9.3	31%
US	71	7ヶ月	10.1	25%
ドイツ	58	7ヶ月	8.3	24%

世界トップ施設と国内臨床研究施設の違い

	未承認薬での 早期開発(治験) First in Man 試験	未承認薬での 後期開発(治験) Global P II~III	既承認薬での 早期開発(治験) 国内PI~III	既承認薬での 後期開発(臨床研究) JCOGその他
施設	世界TOP施設	Global治験施設	国内治験施設	臨床研究施設
施設に求められる実績・能力	<p>Global P I治験実績</p> <ul style="list-style-type: none"> Global GCPに従った治験の実施 英文CRF・EDC対応 Globalと直接クエリ対応 CRC完全英語対応 PK/PD実施体制 (MT配置、夜間対応など) 症例集積速度 FDA監査受け入れ 休日・夜間診療体制確保 検体採取・保管体制整備 治験審査の迅速化 IITのPI試験実施体制 <p>Investigatorの能力</p> <ul style="list-style-type: none"> Global開発戦略への関与 国際学会などでのKey Opinion Leaderの実績 	<p>Global PII-III治験実績</p> <ul style="list-style-type: none"> Global GCPに従った治験の実施 英文CRF・EDC対応 (日本支社を通じて) Globalとのクエリ対応 CRC英語対応(一部) 症例集積速度 FDA監査受け入れ <p>Investigatorの能力</p> <ul style="list-style-type: none"> Global ミーティングへの参加 国際学会での知名度 	<p>国内治験実績</p> <ul style="list-style-type: none"> J-GCPIに従った治験の実施 治験管理室整備・CRCの確保 治験審査委員会設置 <p>Investigatorの能力</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内治験会議などへの参加 国内学会での知名度 	<p>臨床試験実績</p> <ul style="list-style-type: none"> 倫理指針に従った臨床研究の実施 レジデント・研究補助員などの確保 倫理審査委員会設置 <p>Investigatorの能力</p> <ul style="list-style-type: none"> JCOGなどへの参加 臨床研究への熱意

国がん東(NCCHE)で実施中の第Ⅰ相試験23試験(2009-2010) における海外との時相比較

海外での時相

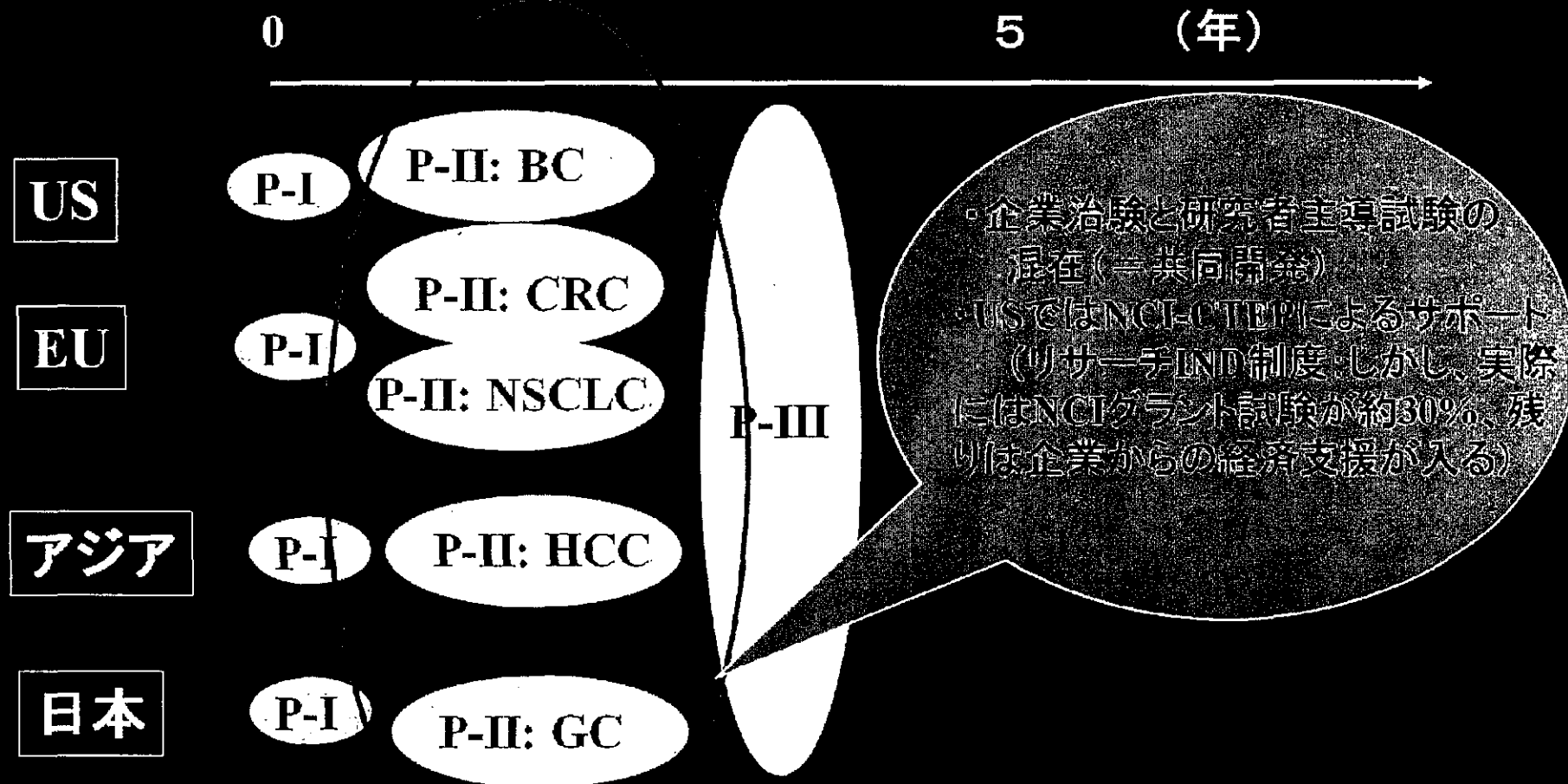
第Ⅰ相試験 (FIM試験)	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	合計
7 (5)	15	1	23

FIM: first-in man試験

MDACCとNCCHEのPHASE1試験

	Phase 1 (n)	Phase 1 (n)	Phase 1 (n)
NCCHE	140	25	20.0
MDACC	720	55	36.3

新薬開発の径路：現在の世界の状況

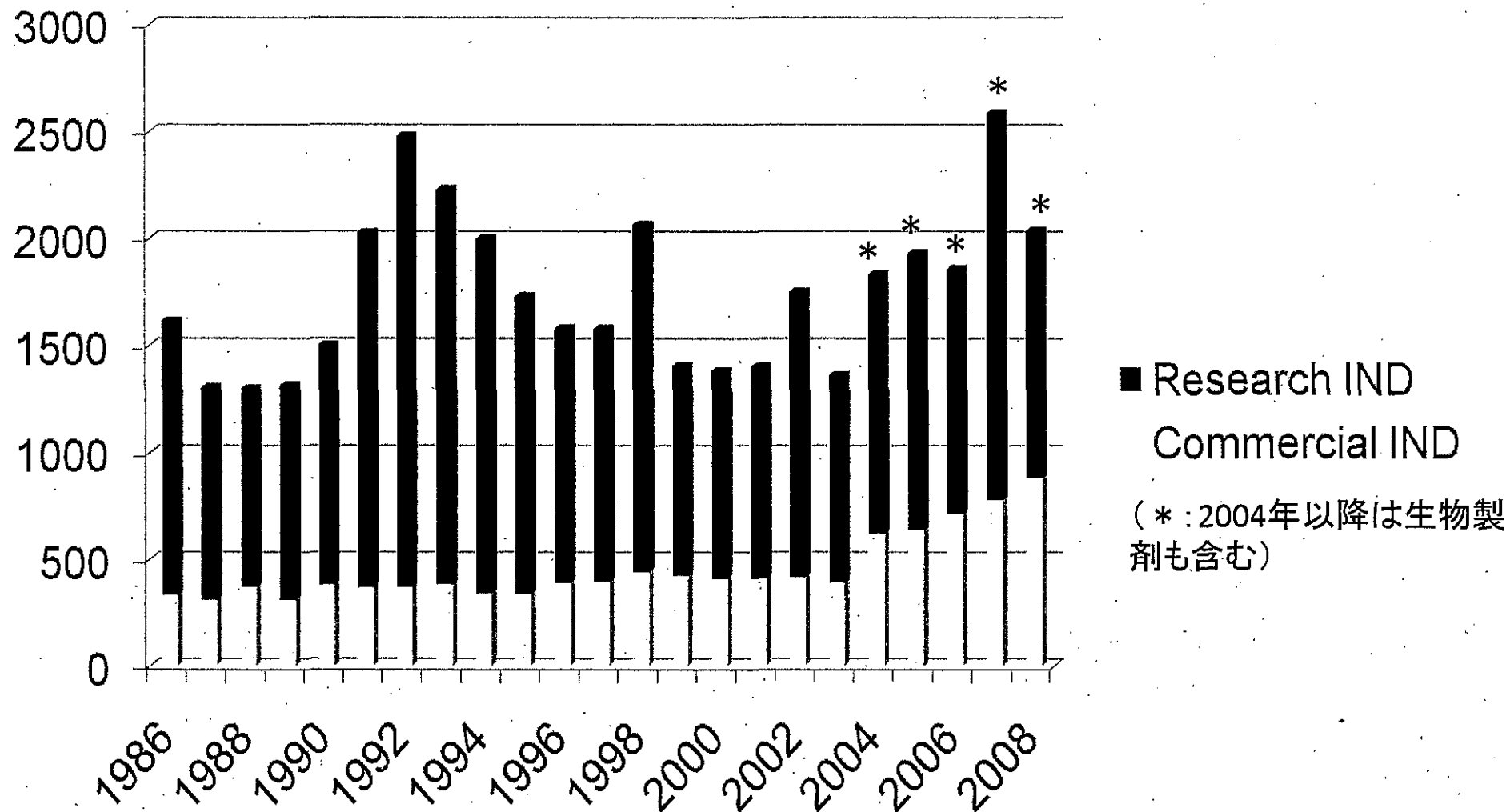


日米における研究者主導試験の実施状況の違い

対象薬	医師/研究者が創成した 新規化合物	既承認薬	
		適応内	適応外
日 本	臨床試験	臨床試験	医師主導治験 もしくは 高度医療評価制度下の試験
米 国	Research IND下の試験	Research IND下の試験 もしくは IND Exemption(がん領域)	Research IND下の試験

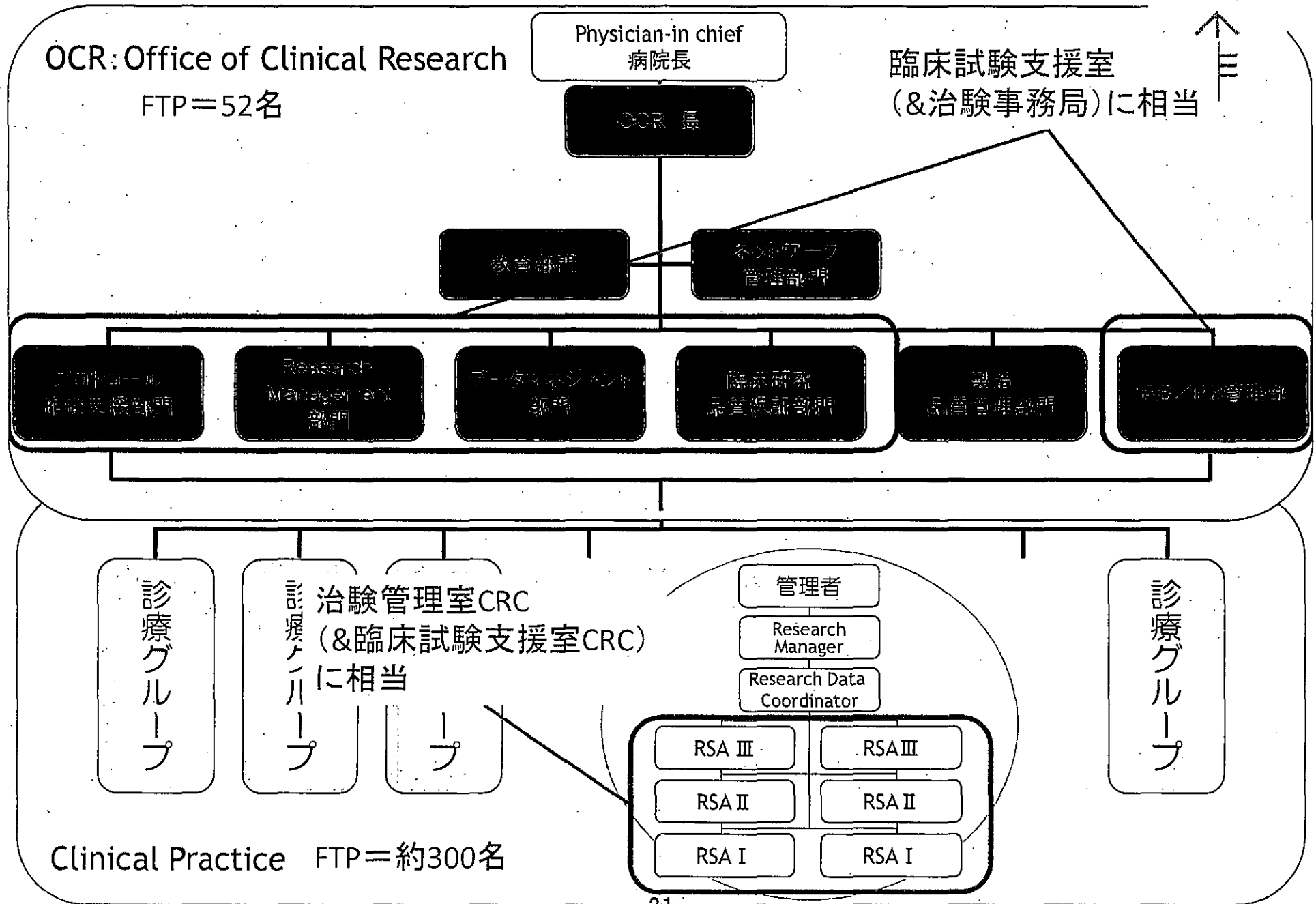
- 薬事法：医師主導治験のみ製薬企業からの医薬品の無償提供が認められている。
- 保険制度：治験、高度医療評価制度下試験では混合診療が認められている。

米国におけるIND数の推移



<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM165257.pdf>

海外トップ施設の治験/臨床試験支援体制(MSKCC)



高度医療評価制度の問題点： 未承認薬研究者主導臨床試験において

- 試験の質の保証が不明瞭
（＝企業への薬剤供給依頼説明が困難）
- 研究者が審査を行っている
（＝研究者間のCOIを生じる可能性）
- 申請データには使用できない

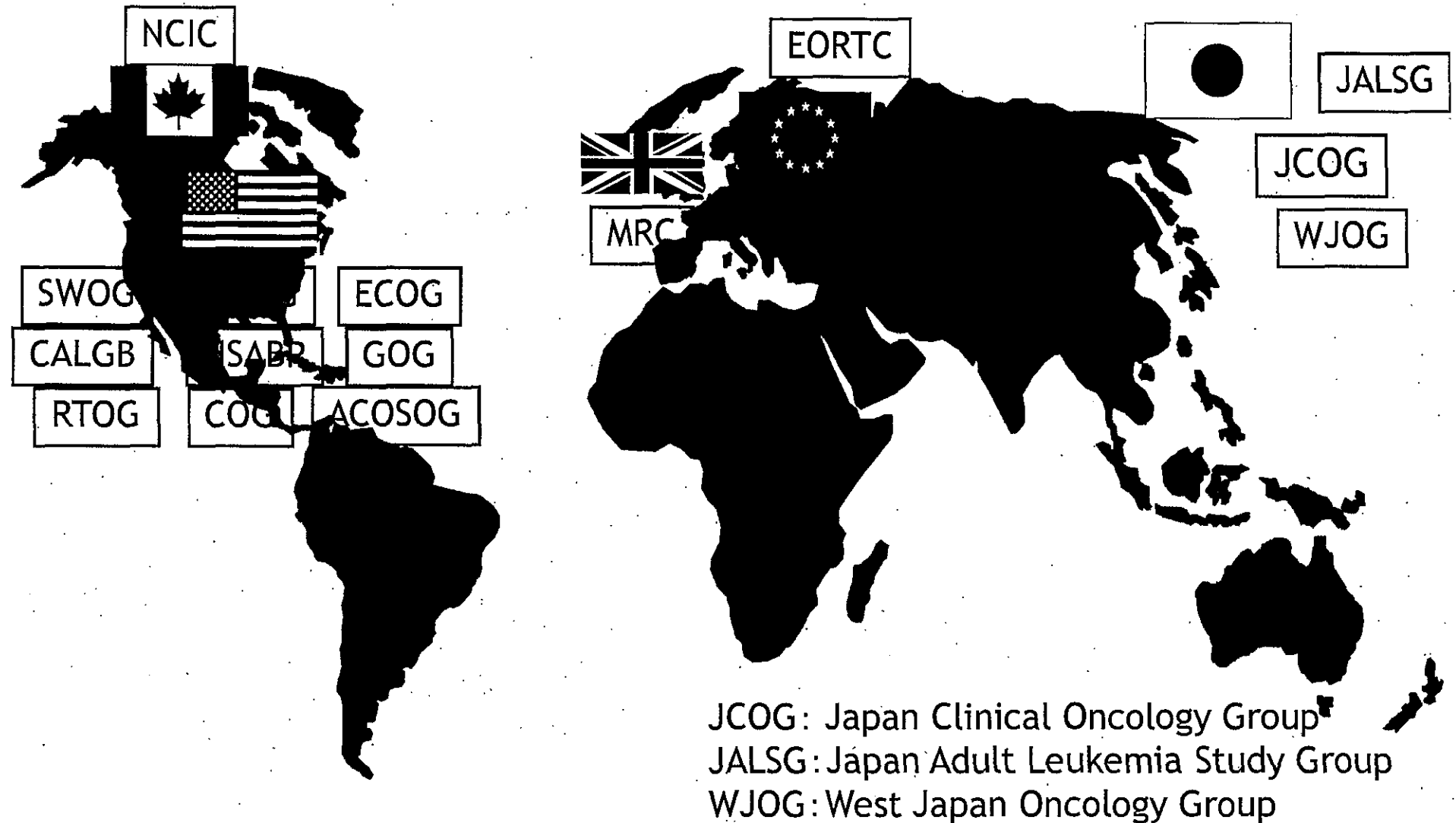
初回承認申請試験実施環境整備への方向性

- First-in-human試験実施施設など早期開発拠点への重点的整備
- 企業が治験を実施しない希少疾患での新薬開発体制の構築
- 医師主導治験制度を利用したリサーチIND制度の構築と実施施設基盤整備への支援
(特に企業との薬剤供与・データ受け渡しに関する法的整備およびPMDA審査官の増員)
- 研究者主導未承認薬臨床試験などイノベーティブな試験へのより重点的な研究費配分
- 臨床試験実施施設長への意識改革
(治験は金儲けではない。施設内での臨床試験支援体制整備ができなければ参加できない)

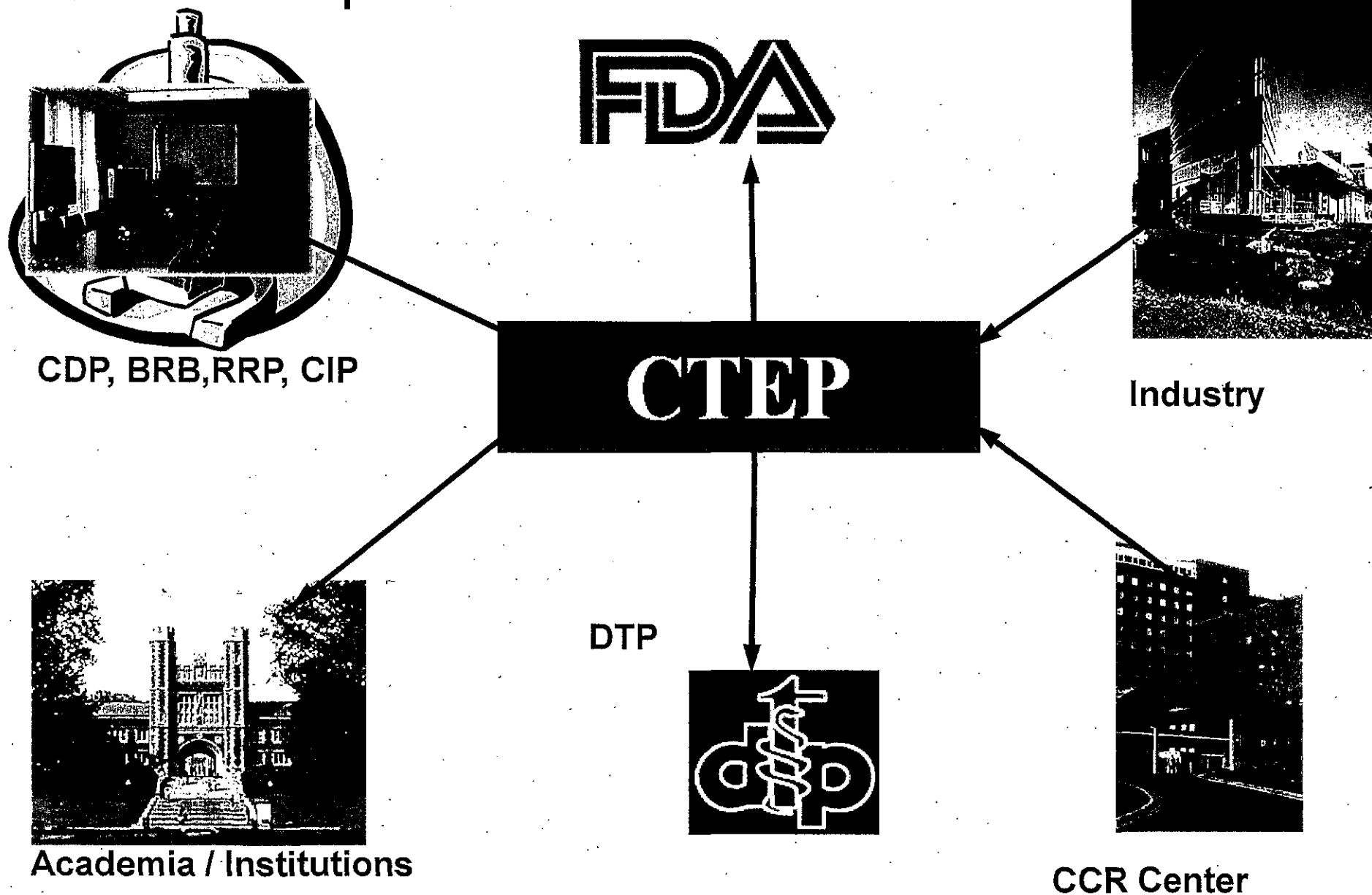
臨床研究における課題と解決への方向性

- わが国における臨床試験環境の特異性
- 新薬初回承認申請試験における課題と解決への方向性
 - 1) 企業治験
 - 2) 研究者主導未承認薬試験
- 適応拡大試験における課題と解決の方向性

Cancer Clinical Trial Cooperative Groups



Important NCI-CTEP Relations



第3相試験およびグループ試験

NCI-supported Clinical Trials Cooperative Groups

- American College of Radiology Imaging Network
- American College of Surgeons Oncology Group
- Cancer and Leukemia Group B
- Children's Oncology Group
- Eastern Cooperative Oncology Group
- Gynecologic Oncology Group
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
- North Central Cancer Treatment Group
- Radiation Therapy Oncology Group
- Southwest Oncology Group



近い将来3グループに再編成される
予定

第1相～2相試験

NCI-supported Clinical Trials N01 and U01 groups

- N01 9 Institutions/consortia
- U01 14 Institutions

USでの研究者主導臨床試験グループの現状

- NCI傘下の臨床試験グループ間の方向性のずれと調整の困難さ
- 企業主導の新薬治験・研究者主導試験への参加施設の流れ
(施設側からみてNCI-cooperative group試験への魅力が薄れている?)
- 研究費の削減と効率化の必要性

Cooperative Groups in Japan

As recognized in JSCO and/or JSMO
Having Data/Stat Ctr.

WTOG lung, GI, breast

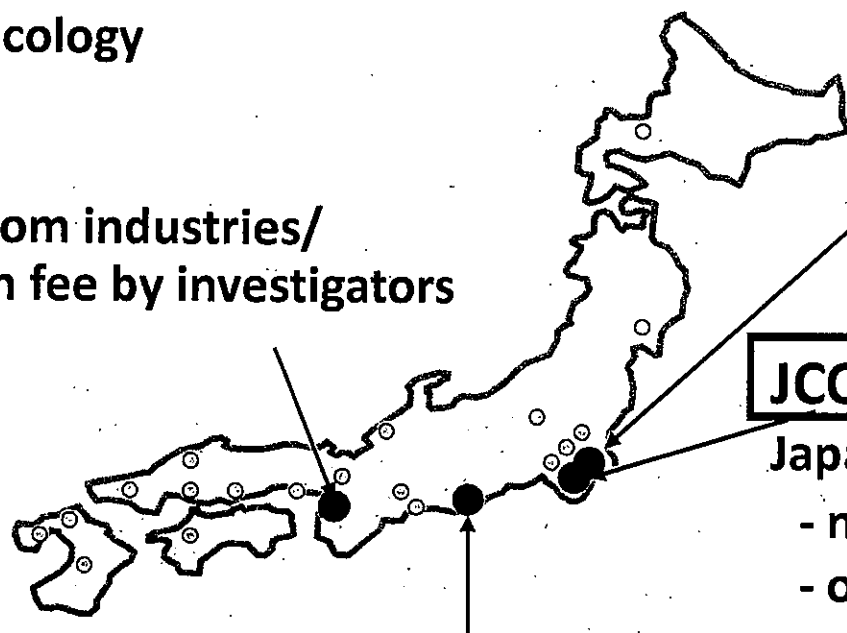
West Japan

Thoracic Oncology
Group

- NPO
- donated from industries/
registration fee by investigators

JFMC Tokyo multi-disease
Japanese Foundation for
Multidisciplinary Treatment
of Cancer

- foundation
- donated from industries



JCOG Tokyo multi-disease
Japan Clinical Oncology Group

- no legal entity
- only one fully MHLW-sponsored

JALSG Hamamatsu leukemia

Japan Adult Leukemia Study Group

- no legal entity
- partly MHLW-sponsored / registration fee by investigators

○ Countless miscellaneous with small grant or voluntary-based

わが国での研究者主導臨床試験グループの現状

- 各地域・疾患ごとに膨大な臨床試験グループが存在。方向性は全くとれておらず、無秩序に質の担保されていない小規模な試験が乱立
- 多くは企業からの寄付で経済的基盤を得ている
- 適応拡大申請を目指した試験を行える臨床試験グループはごくわずか（＝多くは学会・論文発表を目指しており、申請のロードマップを考えていない）

高度医療評価制度から公知申請への流れ？

NCCN guideline

Guideline in Japan

Recommendation for using Bevacizumab in recurrent ovarian cancer

Application to MHLW
from the Gynecological
or Oncological Society

Application from the
pharmaceutical company
to PMDA for marketing
authorisation

The data of “*investigational medical care*” may be used for PMDA as supportive data for marketing authorisation under PAL even if the clinical trial in Japan is not “Chicken”.

適応拡大試験実施環境整備への方向性

- 適応拡大試験実施研究者主導臨床試験グループの育成と支援
- 長期間継続可能な研究費枠の構築
- 高度医療評価制度から公知申請への枠組みの構築
- 企業側との薬剤供与およびデータ供出に関する適切な契約の支援
(厚労省、製薬協、公取協などとの調整の場の構築)

Cooperative Group の規模

	Multi-disease group			Disease-oriented	
	SWOG ^米	EORTC ^欧	JCOG ^日	NSABP ^米	NSAS ^日
臓器グループ数	13	22	15	2	1
医療機関数	550	700+	180	230	100+
登録中試験数	104	113	35	7	3
管理試験総数	300+	?	70	40	3
年間開始試験数	30	24	10	1-2	1
Phase IIIの 症例数	数百			数千	
登録中1試験あたりの データ-セット-経費	約250万円	約950万円	約550万円	約3600万円	?
HQスタッフ数	85	145	35	50?	9.5

	ICH-GCP	倫理指針
試験開始の届出	○ PMDAへ治験届け	× IRBの審査のみ
臨床試験事前登録	× 規定無し	○ UMIN等への登録
IRB審査(新規/更新)	○ 年次更新必要	○ 年次更新必要
補償保険への加入	○ (抗がん剤等は除外)	○ (抗がん剤等は除外)
モニタリング	○ 施設訪問モニタリング	× 一部セントラルモニタリング
データマネジメント	○ 治験対応のDB必要	× 研究者が自主的に実施
監査	○	× 一部で実施
SAE報告(当局/IRB)	○ IRB/PMDAへ	○ IRB/厚労省へ
逸脱報告(IRB)	○	×
CRFへの記名捺印	○ 治験責任医師が行う	×
同意取得	○	○
文書管理	○ 規定された必須文書	× 規定無し
CRCの関与	△ 実質的には必須	× していない試験が大半
総括報告書作成	○	×

○:必須、△:場合によって必須 or 要件が不明、×:制度上必須ではない