

2012年1月23日

次期臨床研究・治験活性化計画に対する提言

山本 精一郎

国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報提供研究部 医療情報評価室

内閣官房 医療イノベーション推進室

臨床研究・治験活性化に関する検討会にて、国内における治験・臨床研究の活性化の協議が行われているところでありますが、第4回の会議(平成23年12月7日)で提示されました「次期臨床研究・治験活性化計画骨子案」について、以下のとおり提言をまとめさせていただきました。内容について、検討いただくようお願い申し上げます。

1. 活性化計画の指標について

今回の活性化計画では、ゴールを明確とする必要があるので、たとえば以下のような3点を今回の活性化の目標として検討いただきたい。

- 1) 少なくとも日本発のシーズについて First in human study を日本で行える体制の整備
- 2) 治験実施体制のグローバルとのハーモナイゼーションを行う
- 3) 承認以降の有効性・安全性の確認を目的とした大規模な臨床試験の臨床研究体制を整備

- ・ 治験活性化として5年間行ってきたが、具体的な指標が明らかになっていなかった。今回の「治験活性化」のインデックス(指標)は何なのかを明確にすべきである。
- ・ 承認までに体制だけを整えても日本発のアカデミア創薬にはつながらない。日本発のシーズを積極的に開発する体制を整えることが重要。
- ・ 治験についてはある程度グローバルとのハーモナイゼーションは取れたので、今回は、手がつけられていない臨床研究(承認後の臨床研究)の部分に力を入れることも必要ではないか。
- ・ これまでの活性化5ヵ年では、承認以降のフェーズ(育薬)について検討がほとんどなされていない。新活性化計画では、承認取得後の有効性・安全性の検討を目的としたエビデンススタディ等(臨床研究)の体制作りを整備することも是非検討いただきたい。
- ・ 臨床研究について、日本で Research IND 制度の導入について検討いただきたい(ICH GCP 下で臨床研究を行う場合)。Research IND 制度導入の場合は、高度医療評価制度と同様に評価療養を認めることが必要になるので、併せて検討する必要がある。

2. 整備の方針について

治験実施体制の整備については資金面を含めて各医療機関で自立運営できる仕組みを作ることを検討いただきたい。

- ・ 整備された医療機関において、国としての投資期間が限定されるのであれば、自立できるようなアドバイス、例えばこれまで実際に臨床試験活性化に取り組んできた企業（SMO、CRO、製薬会社）と医療機関が持つノウハウを活用するようなことが必要なのではないか（どのようにして各医療機関で自立運営できるだけの収入を得るのかが必要）。

3. 企業治験活性化のための方策

症例集積性の向上や治験手続きの効率化のために、以下の事項についての検討をお願いしたい。

- 1) 「SMO 利用に関する標準指針策定検討会」の報告書（平成14年11月）の内容について、見直しをお願いしたい。
- 2) J-GCP における契約書内の契約例数（目標とする症例数）の撤廃
- 3) 医療機関でのデータ保証に対する方策の整備
- 4) 治験届出、治験終了届における届出項目の検討（たとえば交付数量や回収数量など）

- ・ 現状の治験環境を勘案し、平成 14 年 11 月に厚生労働省（上田班）より発せられた「SMOの利用に関する標準指針策定検討会」報告書の内容を見直す必要がある（たとえば、医療従事者労働派遣の件、SMO と CRO との関係、SMO との契約、さらには新規検討事項としてネットワークでの契約など）。
- ・ 治験依頼者と治験実施医療機関との治験契約で、契約例数（目標とする契約例数）を要求しているのは、J-GCP のみである。本契約は、契約例数を履行しなくとも罰則規定は設定されず、請負契約ではない（収入印紙は不要）であり、契約例数の記載は意味を持たない。契約例数を撤廃することにより、契約例数変更に伴う IRB 審議等がなくなることや、グローバルでの IVRS/IWRS などの治験システム構築（契約例数がある日本用のバージョンを別に作成することがある）など大幅なコスト削減につながる。
- ・ 医療機関より提出されるデータを医療機関内で保証することにより、治験依頼者における直接閲覧の比率を低くできる。すなわち、医療機関内でデータ作成に関する手順を作成し、医療機関内でデータの品質保証を行う体制を構築することにより、データの品質向上につながる。（現状では、その品質保証を製薬会社や CRO の開発モニターが担っている場合が多い）。

- ・ 医療機関の「原資料」は、本来、医療機関にて特定されるべきものであるが、日本では PMDA の実地調査などで様々なドキュメント(たとえば、治験カルテ以外のカルテ、入院カルテ、日記、タックシールなど)が原資料とみなされることがあるため、結局、品質保証に多くの時間を要している。原資料の特定は、医療機関内で決定できるなど、原資料に関する解釈を海外事例も参考にして検討いただきたい。
- ・ 治験届出や治験終了届出上では「治験薬交付予定数量」「治験薬回収数量」を剤型別に提出することが要求されているが、現在多くみられる複雑なデザインの臨床試験では剤型別の数量算出はなじまないのも、届出不要とすることを検討いただきたい。

4. グローバルに通用する治験・臨床研究を行うための方策

グローバルに通用する治験・臨床研究の実施体制確立のために、米国に多くみられる高い専門性を持った ACRO (Academic Clinical Research Organization) の整備の検討をお願いしたい。

- ・ 平成 22～23 年度にかけてグローバル臨床拠点の整備事業が行われたところであるが、引き続き、グローバルに通用する臨床拠点整備を目指して、高い専門性を持った組織体の整備が必要と考える。
- ・ 医療機器や再生医療を専門とした臨床拠点の整備が必要。整備の際には、PMDA や厚生労働省との連携を是非行っていただきたい。

5. グローバルでの存在価値

日本の治験・臨床研究のよいところをもっと世界にアピールし、グローバルにおける日本の治験・臨床研究の存在価値を高める。

- ・ 日本の本当にいいところを世界にアピールすべき。たとえば、企業治験においては、被験者のコンプライアンス／アドヘアレンスや被験者のリテンション／フォローアップまたはプロトコルの逸脱率の低さは、日本が世界で誇れる点のひとつである。
- ・ 企業治験において、他国に比較して少ない症例数で用量相関性が出せるのも日本での治験の特徴である。

6. 治験と臨床研究

臨床研究と治験(企業治験、医師主導治験)との問題点が混在して議論されており、それぞれ分けて議論をすべきである。

- ・ 「全国治験活性化 3 ヵ年計画」(平成 15 年)、「新たな治験活性化 5 ヵ年計画」(平成 19 年)では「臨床研究」の文言はなく、今回から追加されている。
- ・ この検討会議での治験、製造販売後臨床試験、臨床研究の定義について整理すると、以下の考えでよいか？

< 治験 >

治験・・・医薬品・医療機器の承認申請を行うために GCP 下で行う臨床試験、企業が行うもの(企業治験)と医師主導で行うもの(医師主導治験)に分けられる。この医師主導治験では、既承認薬の効能追加など行われ、承認申請を行う企業が決まっていることが前提であるが、医師はノウハウや人的サポートを企業に要求すべきものではない(企業からは治験薬などを提供)。

< 製造販売後臨床試験 >

製造販売後臨床試験・・・承認後に再審査申請用資料のために GPSP 下で実施される臨床試験

< 臨床研究 >

臨床研究・・・医師が実施する臨床研究。薬剤や機器以外の治療開発、薬剤や機器を含む集学的治療の開発、治療成績向上に繋がる標準治療の確立、エビデンスづくりのために行われる研究を含む。

- ・ 医師主導治験において、場合によっては企業から資金提供できる枠組みを検討していただきたい(H15 年 7 月の運用通知のパブリックコメントでは、企業による資金提供は不可との記載あり)。医師の研究費不足のため、業務をアウトソースすることができず、結局、企業が人的提供を行っている場合が見うけられる。なお、製造販売後に承認された用法用量範囲内で実施される臨床研究については、医療機関(医師)は企業と契約することにより、研究費を含め様々な提供を受けて実施されている場合もある(たとえば、海外データを利用して国内で承認された医薬品・医療機器で、発売後に有効性・安全性を広く検討する臨床研究)。
- ・ 医師主導治験については、企業治験に比較して非常にコストを抑えて運営・実施されているにもかかわらず、研究者に対する研究費サポートが十分でない。資金不足のため、医師主導治験が途中で中止せざるを得ない状況にならないよう、厚生科学研究費等の十分な配分やフレキシブルな対応(たとえば年度延長)をお願いしたい。
- ・ 医療技術開発における臨床試験・治験などそれぞれの役割を明示し、その意義を共有する必要がある。明確な役割の定義は、研究結果が世の中にどのように貢献するかを示すことになり、研究者等のみならず、国民・患者への普及啓発に繋がるとともに、臨床試験・治験実施の大きなインセンティブとなる。

7. 治験と臨床研究の費用

ネットワークなどで一つの医療機関としての治験実施体制を構築することにより、コストを低減する仕組みを作るべきである。

- ・ ネットワークをひとつの治験実施施設とみなした契約を行うことで、依頼者および治験実施施設の各 GCP 書類数、手続き対応等を削減することができ、費用削減につながる。経営母体の異なる医療機関でのネットワークではその運営困難が予想できるので、まずは同一経営母体医療機関ネットワークでの推進を提案する。
- ・ 治験費用は、基本的には症例ベースにて支払われるべきであり、間接費は必要実費が理想である(症例数とは連動しない)。

8. 保険外併用療養費

保険外併用療養費の運用について見直しをお願いしたい

- ・ 保険外併用療養費の運用について、現状と合わない部分が出てきているので、内容の見直しをお願いしたい。特に以下の点について見直しが必要である。
 - ① 治験期間中の全ての検査、画像診断、同種同効薬の費用を治験依頼者が負担すること(治験以外の検査・診断費用も治験依頼者が負担している)
 - ② 治験薬投与開始前及び投与終了後の観察期間中の検査、画像診断費用は、本来、制度上では患者負担であるが、ほとんどの場合、医療機関と治験依頼者が契約を締結の上、治験依頼者が負担している。(当初は①と②の費用の相殺であったが、結局はすべて治験依頼者負担となっている)
 - ③ 医師主導治験における同種同効薬の費用については、保険外併用療養費制度の対象外となっているが(研究者負担)、併用が多い抗がん剤の臨床試験では現実的でなく、医師主導治験を進める上で障害になっている。

9. 医師等の人材育成

臨床研究・治験に携わる人材として、より幅広い職種を視野に入れるべきである。

- ・ CRC、データマネージャ、IRB 事務局スタッフなど、臨床研究専門職間での異動の可能性を明示し、促すことは、キャリアパスが広がるだけでなく、臨床研究の質の向上につながる。
- ・ 臨床研究においては、CRC やデータマネージャだけでなく、医局の秘書などがある程度の役割を現実的に担っていることから、これらの者に対しても e-learning などを通して、基本的な教育や学習を促し、裾野を広げるべきである。

10. 国民・患者への普及啓発

より多角的な広い視点から、国民・患者への啓発を行うべきである。

- ・ 「医薬品開発、創薬＝臨床研究」ではない。医療機器はもちろん、がんなどでは手術や放射線治療を組み合わせた集学的治療の臨床試験が一般的である。薬に特化せず、医療技術の開発全体の普及・啓発という観点が必要である。
- ・ 普及啓発はスポット的なものだけではなく、興味を持った人や教育の機会に恒常的に利用できるようなもの（たとえば e-learning など）が必要である。
- ・ 臨床試験実施状況の情報提供については、患者さんが自分が入りたい臨床試験を探すためなのか、一般的に情報を提供するものかによって方法が全然変わってくるので、それを意識して行うべきである。
- ・ 治療開発や臨床研究の重要性を伝える際に、きちんとリスクも伝え、ゼロリスクではありえないこと、それを国としてどのようにバランスを取るか考える必要があることも伝えるべきである。

11. 臨床研究・治験の実施体制の整備

それぞれの拠点の役割をさらに明確化する必要がある。

- ・ 「臨床研究中核病院」の目的として、薬事承認申請データ云々と書いてある一方で、市販後に行われる大規模臨床研究等の実施も挙げられているが、これは必ずしも一致する必要はないのではないかと。 「臨床研究中核病院」が治験（や高度医療？）のための枠組みであるとするならば、市販後に行われる大規模臨床研究には別の枠組みが必要とも思われるが、このあたりの考え方を整理する必要があるように考える。
- ・ 多施設共同臨床試験においてデータセンターが臨床試験の質を保証する役割を担う必要があるという観点からは、共用データセンターが必ずしも効率的・適切なあり方とは言えない。共用データセンターだけでなく、疾患や試験の種類によって必然的（もしくは自然発生的）に生じたネットワーク、それに沿った臨床試験組織のあり方への支援が必要である。

12. 「臨床研究に関する倫理指針」の改定について

「被験者保護のみでなく、臨床研究の質に関しても規定する」は中・長期的でなく、次回改正時に必ず行うべき。

- ・ 現在の指針は、被験者保護の観点から書かれているが、研究が倫理的であるためには、研究が科学的に妥当である必要があるにもかかわらず、研究の質に関する記述がない。臨床研究者はみな指針を順守して研究を行うので、指針に臨床研究の質を保証する観点からの規定を設ければ、臨床研究の質を向上させるのに非常に大きな効果がある。具体的な規定でなくとも、少なくとも前文に臨床試験の質を保証に関して記述することによって、研究計画書の書き方や倫理審査委員会審査の目的がより明確になる。

13. 資金提供等

より臨床研究に適した形での公的資金提供の方法を実施してほしい。

- ・ 製薬企業の治験においては、治験業務自体に製薬企業から対価が支払われるため、経済的に自立できる可能性があるが、研究者主導の臨床試験においては個々の公的研究費のみで自立運営は困難であることから、企業治験とは別に恒常的な研究者主導臨床試験実施体制を継続して支援する(公的な)枠組み・制度が必要である。
- ・ 公的研究費について、臨床研究への利用における研究費の効率的利用方法の周知や、使途がある程度定められるような研究費の公募方法を工夫すべきである。効率的利用の方法については e-learning などを利用して周知することもできるし、公募方法として、たとえば、「研究代表者の研究費はデータセンターなどへの委託、研究分担者の研究費は登録実績に基づき、施設のインフラ整備に用いることが望ましい」としたり、研究の申請時にデータセンターへの委託や CRC の雇用などについての記載を義務付けるなどといった案も考えられる。

以上