

医師主導治験について

(景山 茂 委員 説明資料)

「医師主導の治験」の背景

- ・海外では既に承認されている、あるいは既に標準薬として確立されている薬物で、わが国の臨床現場でも必要性があるが、承認されていない薬物がある。
- ・しかし、採算性等の理由により製薬企業が治験を行わない。
- ・そこで、医師自らが治験を実施することを制度上可能にした。

治験に関する環境整備

- ・平成14年7月の薬事法改正により「自ら治験を実施する者」に関する規定が初めて設けられ、翌平成15年6月、GCP(Good Clinical Practice)の改正により、医師主導の治験の実施が制度上は可能になった。
- ・平成15および16年度の厚生労働科学研究費は日本医師会治験促進センターを介して医師主導の治験を支援する。

医師主導治験の届け出・実施状況(1)

日本医師会治験促進センター 平成15(2003)年度 治験推進研究事業

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
がん	メシル酸イマチニブ	・慢性骨髄性白血病 ・KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍	・KIT(CD117)陽性肉腫に対する効能追加	・国立がんセンター中央病院を中心に、計10施設が選定され、2004年末に治験届出
小児	クエン酸フェンタニル	・ドロペリドールとの併用による手術、検査及び処置時の全身麻酔並びに局所麻酔の補助 ・ドロペリドールとの併用による導入後の麻酔の維持	・小児に対する全身麻酔の補助としての効能追加 (左記の適応は成人であり、小児に対する適応はなく、2歳以下は禁忌)	・国立成育医療センターを中心に、計6施設が選定され、2004年末に治験届出
循環器	アルガトロバン	・脳血栓急性期に伴う神経症状 ・慢性動脈閉塞症 ・血液透析時の灌流血液凝固防止	・ヘパリン起因性血小板減少症の効能追加	・国立循環器病センターを中心に、計20施設で実施を予定(2005年3月末までに治験届の予定)。

医師主導治験の届け出・実施状況(2)

日本医師会治験促進センター 平成16(2004)年度 治験推進研究事業

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
がん	フェノバルピタール	・成人のてんかん痙攣発作	・新生児けいれんに対する新投与経路(静脈内投与)・新剤型開発	・香川大学を中心に、現在治験実施医療機関を選定中
小児がん	塩酸イリノテカン	・小細胞肺癌、非小細胞肺癌 ・成人の固形腫瘍	・難治性小児悪性固形腫瘍	・国立がんセンター中央病院を中心に、計8施設を治験実施医療機関として選定
循環器	塩酸ベプリジル	・頻脈性不整脈 ・狭心症	・持続性心房細動	・追って治験実施医療機関を募集
呼吸器	タクロリムス	・移植時拒絶反応抑制、等	・難治性間質性肺炎	・本研究により治験実施計画書等を作成
神経	酢酸リユープロレリン	・中枢性思春期早発症 ・過多月経、前立腺癌、閉経前乳癌、等	・球脊髄性筋萎縮症	・本研究により治験実施計画書等を作成

医師主導治験の届け出・実施状況(3)

日本医師会を介さないの研究事業

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
血液疾患	アレムツズマブ	白血病治療薬	造血幹細胞移植	・虎の門病院を中心に6施設で実施

補助金による研究事業以外の医師主導治験

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
がん	非環式レチノイド		肝がん	・2004年8月報道、大阪開業医による

座談会：臨床試験登録公開と医師主導治験の動向。臨床評価 2005;32(1)(印刷中)より改変し引用。

治験の目的

医師主導の治験の場合は、製薬企業が採算性などの理由で興味を示さないが、臨床の現場では必要性の高い医薬品について治験を行うので、目的は明確化されている。

治験実施計画書(プロトコール)

- 治験実施計画書は従来、企業の開発部門が作成してきた。医師主導の治験では、「自ら治験を実施する者」、すなわち医師自らが治験計画書を作成する。
- 医薬品の製造・販売承認を目的としない自主研究であればGCPの制約がないので、試験実施計画書もあまりに細部に囚われずに済むが、治験ではGCPはもとより、症例報告書との整合性等、細かな注意を必要とする。
- 治験実施計画書の骨子は従来自らプロトコールを作成して自主研究を行った経験があれば作成できるが、細部の詰めには相当の努力を要するであろう。

治験薬概要書

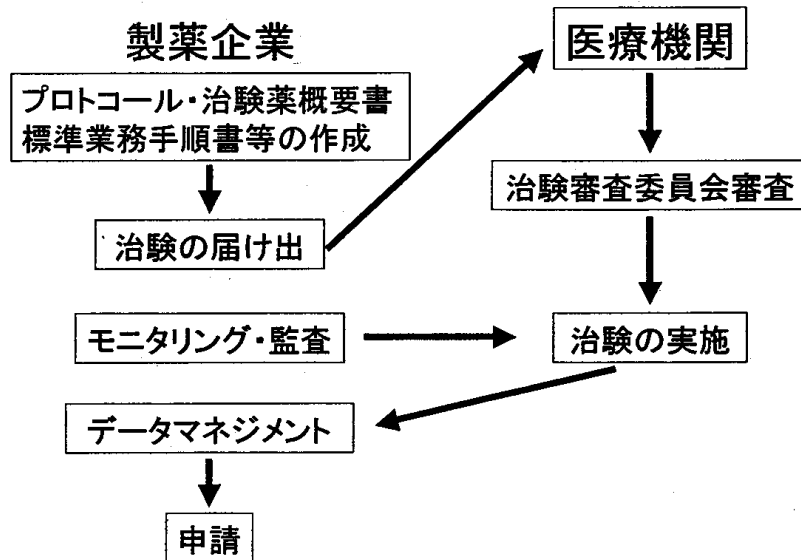
治験薬概要書の作成には、当該薬物の非臨床試験および臨床試験の成績を必要とする。これらの情報を有さない「自ら治験を実施する医師」が治験薬概要書を作成することはできない。

治験薬概要書の作成に関しては、治験薬を提供する企業に全面的に依存せざるを得ない。

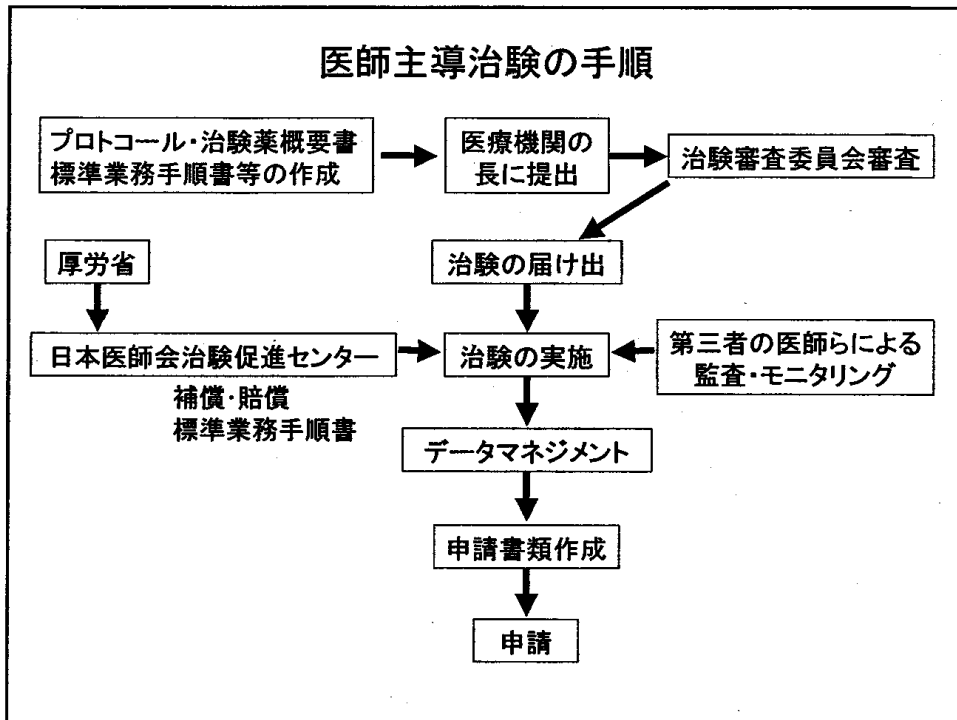
治験届けの手順

医師主導の治験では、治験計画書等の必要書類が作成されたら、自ら治験を実施する医師が治験を医療機関の長に届け出る。治験審査委員会の承認が得られた後に、治験届けを行うという順序になる。

企業主導の治験の手順



医師主導治験の手順



標準業務手順書

- ・ 医師が日常の診療および研究において、業務手順書を作成して物事を行うことはない。
- ・ 医療機関では、治験を行う際に作成する業務手順書は、治験事務局、治験審査委員会事務局、モニタリング・監査の受け入れ、等に関するの限られた手順書のみである。
- ・ 治験を実施するためには、多岐にわたる標準業務手順書を作成しなければならない。医師はこれらの作業には不慣れであるため、日本医師会治験促進センターでは各種標準業務手順書の雛形を提供している。

モニタリングと監査

- ・モニタリングと監査の目的は治験の科学的質とデータの信頼性の確保にある。
- ・企業主導の治験ではモニタリングと監査を実施するのは治験を実施している医療機関ではなく、依頼者の製薬企業が行うので、第三者性は担保されている。
- ・医師主導の治験で、自ら治験を実施する者と同一の医療機関の者がモニタリングと監査を行う場合、同一医療機関内のどの部署の者が適切か、あるいは当該医療機関以外の者が行うべきかについては議論がある。

有害事象報告

- ・治験における有害事象報告は膨大な件数に上る。
- ・医師主導の治験では既に発売されている薬物の効能拡大を目的としていることが殆どなので、治験中の有害事象のみならず、海外における日常診療並びにわが国の現行の適応症の下の日常診療で観察された有害事象を含む。
- ・このため報告件数は膨大な数に上ることが予想される。
- ・有害事象の収集は製薬企業に依存している。
- ・自ら治験を実施する者がこれに対応し得るかは解決すべき問題点である。

補償と賠償

被験者に健康被害を生じた場合の補償のため、自ら治験を実施する者も保険その他の必要な措置を講じておくことが義務付けられている。日本医師会治験促進センターは医師主導の治験において利用できる賠償・補償保険を損害保険会社と共同開発した。

「自ら治験を実施する者」の要件

医師主導の治験を実施するための医師側の要件として、次の3点が考えられるであろう。

- 1) 当該専門分野における造詣と豊富な経験、すなわち当該分野の専門医であること。
- 2) 臨床研究、とりわけ介入試験に対する理解と経験があること。
- 3) 臨床試験に関係する法制度、支援組織などに関する知識と理解があること。

医師主導治験に関する懸念と疑問(1)

- ・臨床試験は一つのみで申請が可能か？

現在申請している治験で期待した成績が得られなかったときはどう対処するか？

医師の負担

予算

医師主導治験に関する懸念と疑問(2)

- ・有害事象:

海外では標準薬として確立しているのであれば、治験薬概要書あるいは添付文書の改定の情報が十分ではないか。

有害事象報告に関するGCPの運用を検討すべきであろう。

医師主導治験に関する懸念と疑問(3)

- 医師主導治験はすべて医師(医療機関)が行わなければならないと誤解されていないか？

治験の主導がどこであれ、治験は患者、医療機関、製薬企業、治験支援組織(CRO・SMO)等の治験に関する全ての関係者の協力によって初めて可能となる。

医師主導治験に関する懸念と疑問(4)

- 医師主導の治験では経済的利益は極めて限定的である。すべての関係者が、医師主導の治験は社会貢献であることの認識が必要がある。
- 政府の財政的支援が強く望まれる。

企業依頼治験について

(生駒 英信 委員 説明資料)

わが国の治験の現状及び課題について

—企業依頼治験について—

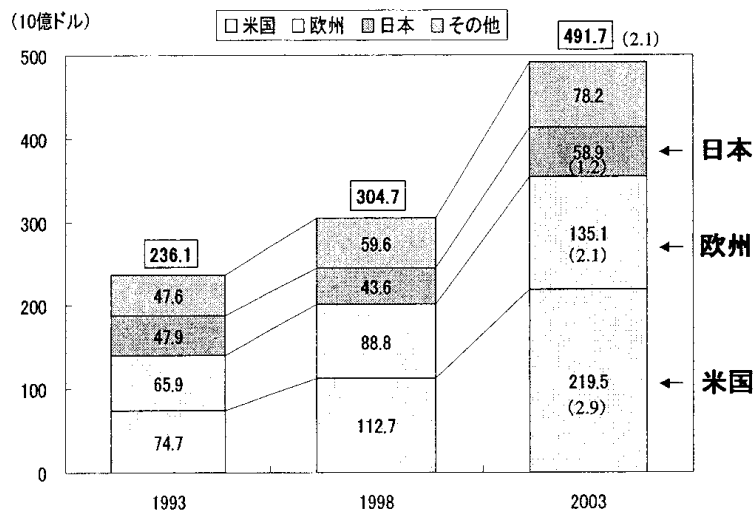
- 1) 国際比較にみる日本の製薬企業の現状
- 2) 経営母体別医療機関毎治験の現状
- 3) 治験の現状・課題と望まれる施策

2005. 3. 29

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会

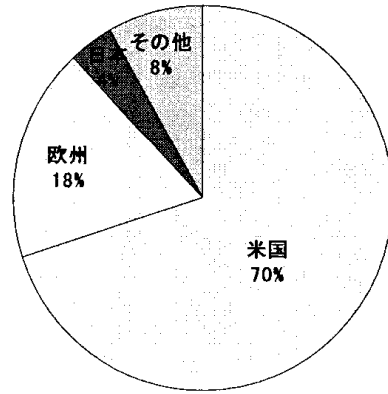
世界の医薬品市場と地域別シェアの推移



出所:IMS World Review

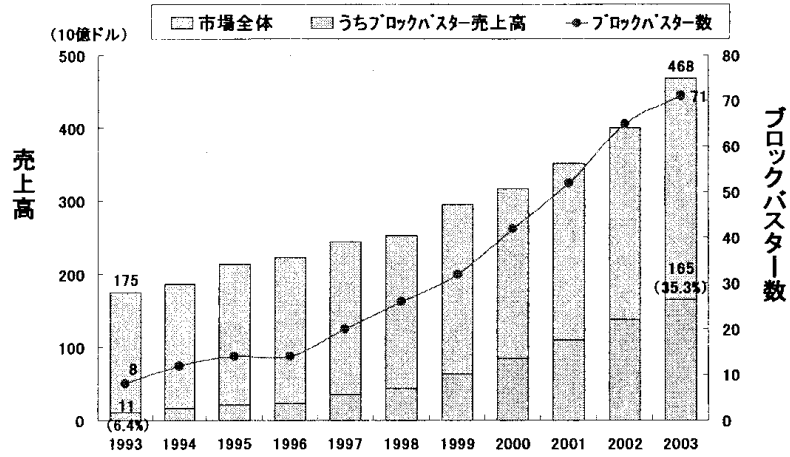
新薬の地域別売上高シェア(2003年)

注: 1996年から2001年に上市された新薬



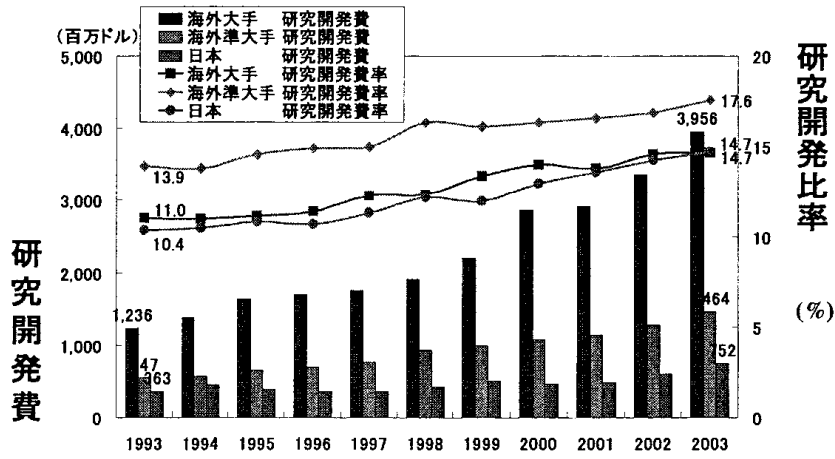
出所: EFPIA 資料改変

ブロックバスターの売上高と品目数

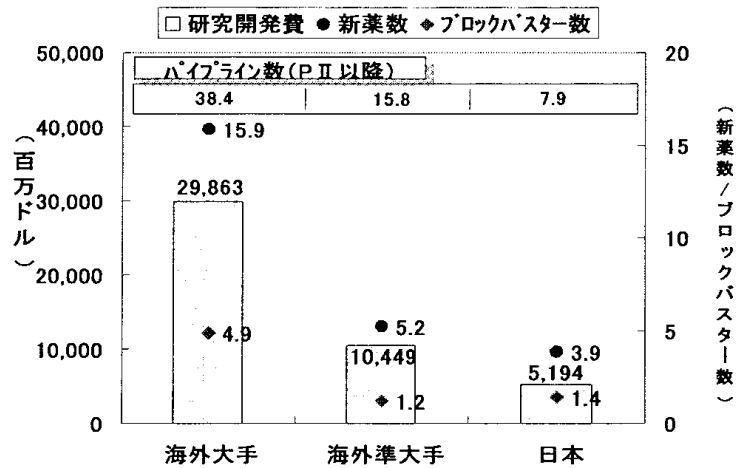


出所: IMS World Review

研究開発費と研究開発費率(1社あたり)



1993~2003年における研究開発費と成果(1社あたり)



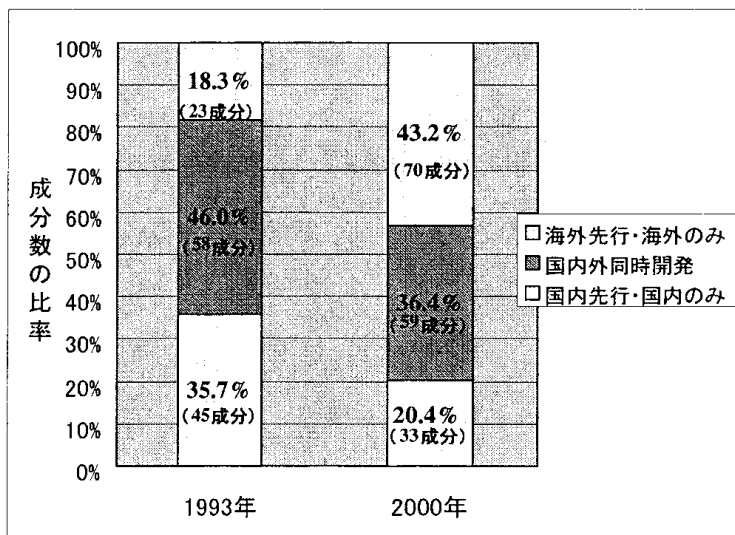
出所: Pharmaprojects, IMS Lifecycle, IMS World Review

世界売上ランクに占める日本オリジンの製品(5億ドル以上)

1997年 (百万ドル)				2003年 (百万ドル)						
順位	製品	開発企業	売上高	順位	製品	開発企業	発売年月	最初に上市された国	売上高	
3	メバロチン	三共	2,748	3	タケブロン	武田	91年12月	フランス	5,142	
8	ガスター	山之内	1,708	6	メバロチン	三共	89年10月	日本	4,746	
15	リユープリン	武田	1,181	26	ハルナール	山之内	93年8月	日本	2,247	
29	タケブロン	武田	857	32	リユープリン	武田	84年8月	西ドイツ	1,989	
30	ヘルベッサ	田辺	848	33	クラビット	第一	93年12月	日本	1,954	
日本オリジン計			5品目	7,342	43	アクトス	武田	99年7月	アメリカ	1,860
				44	クラリス	大正	90年2月	フィリピン	1,856	
				47	プロプレス	武田	97年10月	スウェーデン	1,616	
				54	パリエット	エーザイ	99年8月	アメリカ	1,406	
				58	アリセプト	エーザイ	97年1月	アメリカ	1,323	
				82	プログラフ	藤沢	93年8月	日本	975	
				86	カンプト	ヤクルト	94年4月	日本	938	
				99	ガスター	山之内	85年7月	日本	827	
				117	セボフレソ	丸石	90年5月	日本	712	
				145	ベイスン	武田	94年9月	日本	532	
				149	メロベン	住友	94年12月	イタリア	511	
				150	セフゾン	藤沢	91年12月	日本	507	
				日本オリジン計		17品目			28,741	

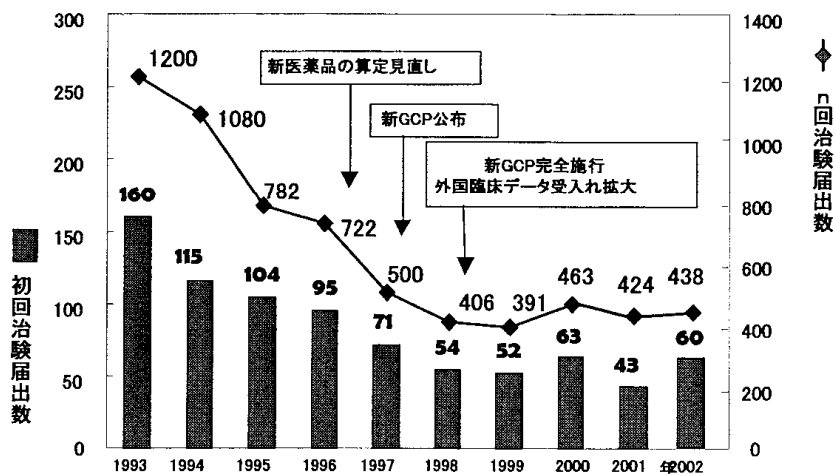
出所: Pharma Future No.163, 発売年月と最初の上市国はIMS Lifecycle

海外先行の実態



医薬産業ビジョンより

治験届の推移

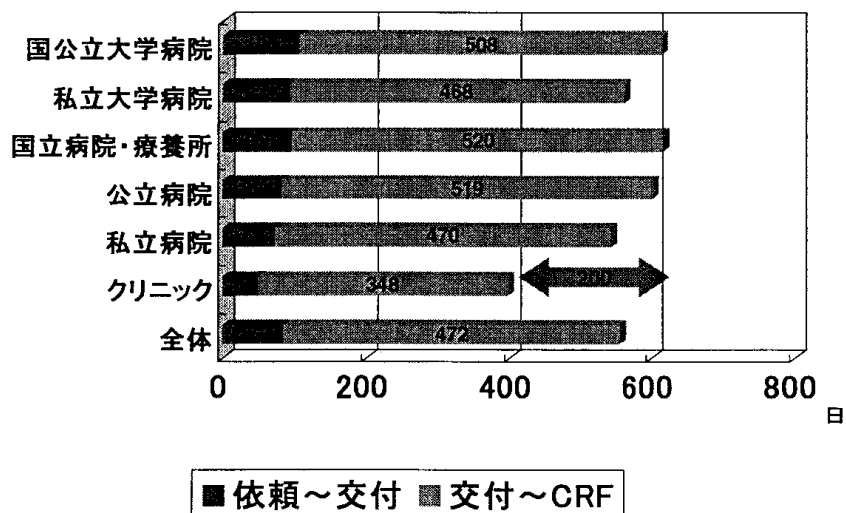


依頼者から見た治験の実態と施設 選定の方向性(アンケート調査)

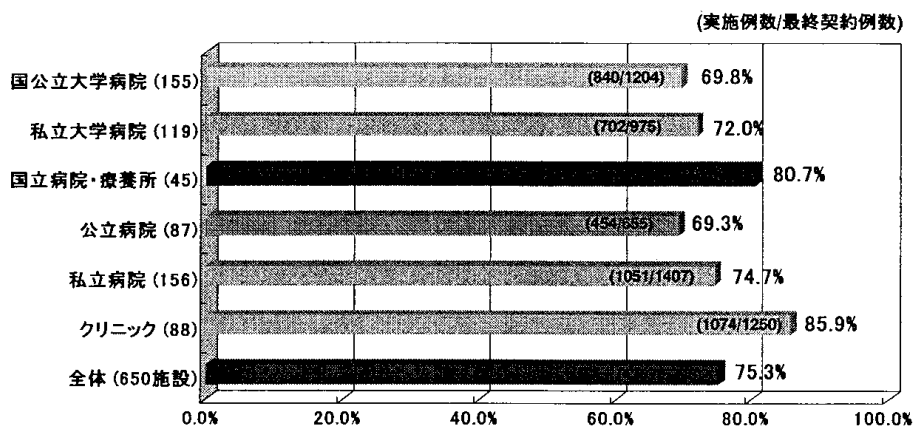
【調査項目】経営母体別医療機関の治験期間、実施率、経費を調査
【依頼先】日本製薬工業協会臨床評価部会参加企業86社
【調査期間】平成15年12月18日～平成16年1月30日
【対象治験】平成14年4月1日から平成15年3月31日に終了した治験
【治験数】35プロトコール
【延医療機関数】650機関
【総実施症例数】4367症例

日本製薬工業協会医薬品評価委員会
 臨床評価部会

治験期間比較: 依頼～CRFクリーンアップ

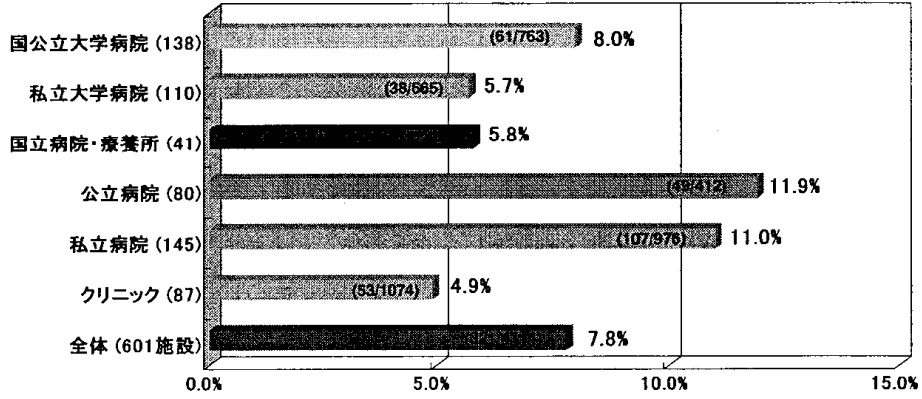


医療機関別症例実施率



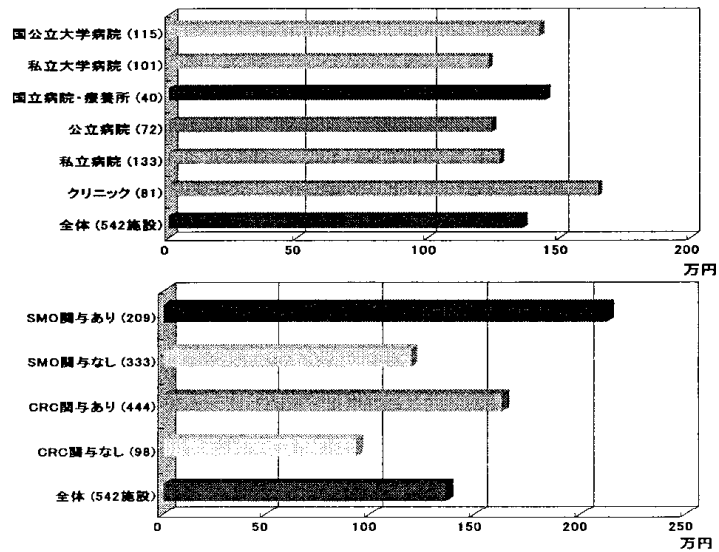
医療機関別症例脱落率

(有効性解析対象除外例/実施例数)



※有効性解析未記載の機関は除く

医療機関別症例単価および SMO/CRC関与別症例単価



治験の現状と課題

・治験

- ・海外での開発を先行させる企業の増加
- ・治験は依然として低迷
- ・治験依頼先の大規模医療機関から小規模医療機関(クリニック)へのシフト
- ・治験参加医師の治験への参加意欲が低い
- ・データの質の向上→オーバークオリティ?
- ・治験費用は著しく高騰
- ・治験相談の遅れ


・医師主体の臨床研究

- ・GCPの理解不足、試験の計画・実施技量の不足

望まれる施策(1)

- ・ 国民に対する治験の意義等に関する普及・啓発
 - ー 被験者へのインセンティブ; 治験外来の設置、協力費の見直し等
- ・ 治験の計画・推進のできる拠点医療機関の育成
- ・ 医療機関の治験関係者へのインセンティブ向上
 - ー 報酬面、研究実績と同様な評価等
- ・ 医薬品開発学、臨床統計学、データ管理学など臨床研究に係る講座の設置と教育の実施
- ・ 治験コーディネーターの継続的養成
 - ー 薬学、看護学への教育カリキュラムの導入

望まれる施策(2)

- 治験経費の見直し
 - － 出来高払い、ポイント制から原価重視(実費+オーバーヘッド)
- 希少疾患、難病、高度先進医療、EBM等への国費の増額 
 - － 大学、国立病院は国費研究への比重を増大すべき
- 治験前段階から承認までの一環した指導・審査体制構築
- 国際化、高度先端医療に対応するためのGCPの見直し

望まれる施策(3)

- 治験における企業負担の軽減
 - 例: 治験事務手続き
 - 施設間での様式の統一化、電子化、簡素化
- 信頼性調査; オークオリティ部分の簡素化
 - 例: GCPで必要とされる書類数の見直し
- 国際的対応の遅れ(国際共同治験への参加困難)対策としてGCP見直し「海外規制当局との連携」

科学研究費予算の日米比較

	日本	米国
1995年 <small>(米国は1993年)</small>	科学研究費補助金 (文部省) 430億円 (ライフサイエンス) 厚生科学技術予算 (厚生省) 710億円 合計 1140億円	NIH補助金 8520億円 NIH内部研究費 1810億円 合計 1兆0330億円
2002年	科学研究費補助金 (文科省) 705億円 (ライフサイエンス) 厚生労働科学技術予算 (厚労省) 1117億円 合計 1822億円 (+人件費推定300億円)	NIH補助金 2兆1500億円 NIH内部研究費 2500億円 合計 2兆4000億円

