

# 第5回がん研究専門委員会座席表

平成23年6月14日(火)14:00~17:00  
厚生労働省 9階 省議室  
(東京都千代田区霞が関1-2-2)

平岡委員

野田委員長

大津委員

速記



松原委員



祖父江委員

間野委員



直江委員



中西委員



内閣官房医療  
イノベーション  
推進室



経済産業省  
医療・福祉機器  
産業室



事務局



健康局長



がん対策推進室長



事務局

事務局

(傍聴席)

出入口

# 第5回がん対策推進協議会 がん研究専門委員会議事次第

日 時：平成23年6月14日（火）

14：00～17：00

場 所：厚生労働省 9階 省議室

## 【健康局長挨拶】

## 【議 題】

- 1 公衆衛生・政策研究分野における論点整理
- 2 がん領域における臨床研究のあり方について
- 3 その他

## 【資 料】

- 資料1 がん対策推進協議会 がん研究専門委員会名簿
- 資料2 公衆衛生、政策研究の論点整理（祖父江委員提出資料）
- 資料3 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  
（大津委員提出資料）
- 資料4 がん研究における後期臨床試験の推進・強化（直江委員提出資料）
- 資料5 臨床研究における論点整理（案）（大津先生提出資料）

がん対策推進協議会  
がん研究専門委員会 委員名簿

平成23年5月25日現在

区 分	氏 名	所 属
◎ 委 員	の だ てつお 野 田 哲 生	公益財団法人がん研究会がん研究所所長
専門委員	お お つ あつし 大 津 敦	独立行政法人国立がん研究センター東病院 臨床開発センター長
専門委員	そ ぶ え ともたか 祖 父 江 友 孝	独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センターがん情報・統計部長
専門委員	な お え と も き 直 江 知 樹	国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座血液・腫瘍内科学教授
専門委員	な かに し よういち 中 西 洋 一	国立大学法人九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野教授
専門委員	ひら お か まさひろ 平 岡 真 寛	国立大学法人京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学教授
専門委員	まつ ばら ひさひろ 松 原 久 裕	国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科学教授
専門委員	ま の ひろゆき 間 野 博 行	学校法人自治医科大学医学部 ゲノム機能研究部教授

◎…委員長

(区分別、五十音順)(敬称略)

公衆衛生・政策研究

現状と課題	施策と目標
<p>1. 公衆衛生（予防観察・予防介入・検診評価）研究</p> <p>1) 法制度・指針</p> <p>① 【公的統計・行政資料の研究利用促進】個人情報保護を理由として、研究において公的統計（人口動態統計）や行政資料（住基ネット、レセプトデータ）が円滑に活用できない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・公衆衛生研究では、個人情報を用いた個人単位のリンケージの必要度が高い。</li> <li>・公的統計・行政資料を個人単位のリンケージにより使用することで、多額に研究費を要することなく、質の高い研究の実施が可能となる。</li> </ul> <p>② 【研究倫理指針の共通化】研究倫理指針が、ゲノム研究・疫学研究・臨床研究などばらばらに存在するため、境界領域での適用範囲に混乱があり、細部における整合性が保たれていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ゲノム研究指針における同意レベルや、多施設共同研究の場合の匿名化プロセスなどが他の指針よりも厳しい。</li> </ul> <p>③ 【施設倫理審査委員会における判断の平準化】倫理審査委員会の判断が保守的な方向に偏る傾向があり、同意取得に要する必要研究費の増大、同意取得者のみのデータによる研究の質の低下、などの影響がある。</p>	<p>1. 公衆衛生（予防観察・予防介入・検診評価）研究</p> <p>1) 法制度・指針</p> <p>① 【公的統計・行政資料の研究利用促進】個人情報保護と適正なバランスを保ちつつ、公的統計や行政資料を、個人情報を用いた個人単位のリンケージに使用するための法的な枠組みを整備する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・人口動態統計については、全国規模のデータベース構築（日本版 National Death Index）を検討する。</li> <li>・個人情報を用いた個人単位のリンケージを担う第三者機関を設立し、研究者が個人情報を直接扱わない仕組みを構築し、運営を研究費で行う。</li> <li>・情報利用者としての研究者に、一定の資格・条件を課す。</li> </ul> <p>② 【研究倫理指針の共通化】研究倫理指針を統合し、共通部分と個別部分に分けて記述することにより整合性を高める。</p> <p>→研究基盤共通で記述</p> <p>③ 【施設倫理審査委員会における判断の平準化】倫理審査委員会が保守的な判断に偏らないようにするため、中核的な組織における倫理審査委員会の判断事例をデータベース化し、他の組織で参照できるように公開する。</p>

・疫学研究倫理指針は、他の指針に比べて研究者からの同意を必ずしも必要としない場合が多い。

## 2) 施設・基盤整備

- ④ 【研究支援専門機関の育成】大規模公衆衛生（特に、予防介入、検診評価）研究の研究マネジメント機能（Coordinating Center）を請負う研究支援専門機関が不足している。
- ・予防介入・検診評価研究は、通常研究対象者数が数万人規模となるため、研究者自身のみでは研究のマネジメントができない。
- ⑤ 【研究者の不足・FA 機能の強化】Needs-driven の研究分野（QOL、policy research、放射線生物学など）において、質の高い研究者が不足している。
- ・Curiosity driven と Needs-driven の混合した分野も存在する。

## 3) 研究費・研究費配分

- ⑥ 【他分野との優先順位づけ】公衆衛生研究への研究費配分について、大きな枠組みでの他分野との調整が明確化されていない。
- ・予防観察研究には、国際レベルの研究費が配分されている
  - ・予防介入研究・検診評価研究への研究費配分が、欧米先進国に比べて少ない。

→研究基盤共通で記述

## 2) 施設・基盤整備

- ④ 【研究支援専門機関の育成】研究マネジメントに関する専門性を有する人材を確保した研究支援専門機関を育成する。
- ・大学修士レベルの専門家集団（研究者ではない）が必要となる。
- ⑤ 【研究者の不足・FA 機能の強化】研究費配分のみではなく、Workshop 開催、Network 構築による人材育成の仕組みを FA がサポートする

## 3) 研究費・研究費配分

- ⑥ 【他分野との優先順位づけ】データに基づく研究費配分の仕組みを構築する。
- ・今後のがんの動向を踏まえた介入効果の大きさ（がん死亡、がん罹患の減少、患者家族の QOL 向上）を重視する。
  - ・海外とわが国における研究進捗状況のバランスを考慮する。
  - ・予防介入研究・検診評価研究の中で生体試料を収集することで、バイオバンクと同様の機能を効率的に果たすことができる。

⑦ 【長期の研究費】公衆衛生研究は研究期間が長期（通常10年以上）にわたるが、研究費配分の枠組みがそれに対応できていない。

⑦ 【長期の研究費】計画期、実施期、追跡期、評価期とフェーズにあった研究費の配分と適切な評価の仕組みをつくる。

## 2. 政策研究

### 1) 法制度・指針

① 【公的統計・行政資料の研究利用促進】

② 【研究倫理指針の共通化】

③ 【施設倫理審査委員会における判断の平準化】

### 2) 施設・基盤整備

④ 【研究者の不足・FA機能の強化】

⑤ 【課題設定機能・FA機能の強化】課題設定の仕組みが脆弱

⑥ 【がん検診の質の向上】がん検診の質が低下している。

【たばこ対策】

【診療の質】→臨床で

### 1) 法制度・指針

① 【公的統計・行政資料の研究利用促進】

② 【研究倫理指針の共通化】

③ 【施設倫理審査委員会における判断の平準化】

### 2) 施設・基盤整備

④ 【研究者の不足・FA機能の強化】

⑤ 【課題設定機能・FA機能の強化】データに基づいた課題設定の仕組みをFAに構築する

・FAに課題設定のための専任研究者を置く

・Peer reviewの立場を保つ

⑥ 【がん検診の質の向上】がん検診認定制度に対する公的補助によって検診施設の質の向上を図る。がん検診の精度管理方法について、標準的な方法を確立する。

3) 研究費・研究費配分

⑦ 【他分野との優先順位づけ】

ガイドライン

- ① 診療ガイドライン作成に対する公的支援が不十分である。
- ・公的資金が十分には投入されていないが、資金的支援のニーズはさまざまであり、長短両面がある。
  - ・Minds が公表の場として確保されている。
  - ・エビデンスの存在しない領域のガイドラインをどうするか。
  - ・ガイドラインと診療実態との差を検討することも必要である。
- ② 予防・検診ガイドラインに対する公的支援が不十分である。
- ・研究班がガイドラインを作成している。

3) 研究費・研究費配分

⑦ 【他分野との優先順位づけ】

- ① 診療ガイドラインを作成している学会・研究会への支援を強化する。
- ・ガイドラインのあり方に関するコンセンサス形成を行う
  - ・ガイドライン作成方法、内容についての評価の仕組みを検討する
  - ・作成手順の標準化（患者向けガイドライン作成方法など）を支援する。
  - ・エビデンス・レポートの作成機関を構築する
- ② 予防・検診ガイドラインを作成している組織への支援を強化する。
- ・常設の公的機関がガイドラインを作成する。

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

・観察による研究  
・観察による研究  
・観察による研究

## 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  
医師主導治験に分かれる

## 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 <sup>‡</sup> が スポンサー→CTEP <sup>§</sup> が審査
	<sup>‡</sup> National Cancer Institute	<sup>§</sup> 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><b>根拠法:</b> 薬事法</p> <p><b>規制対象:</b> 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><b>規制内容:</b> 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><b>その他:</b> 医療機器法に基づく医療機器の治験は同様の規制(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><b>根拠法:</b> 生物医学研究法(公衆衛生法典)</p> <p><b>規制対象:</b> <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><b>規制内容:</b> 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では英文プロトコー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)

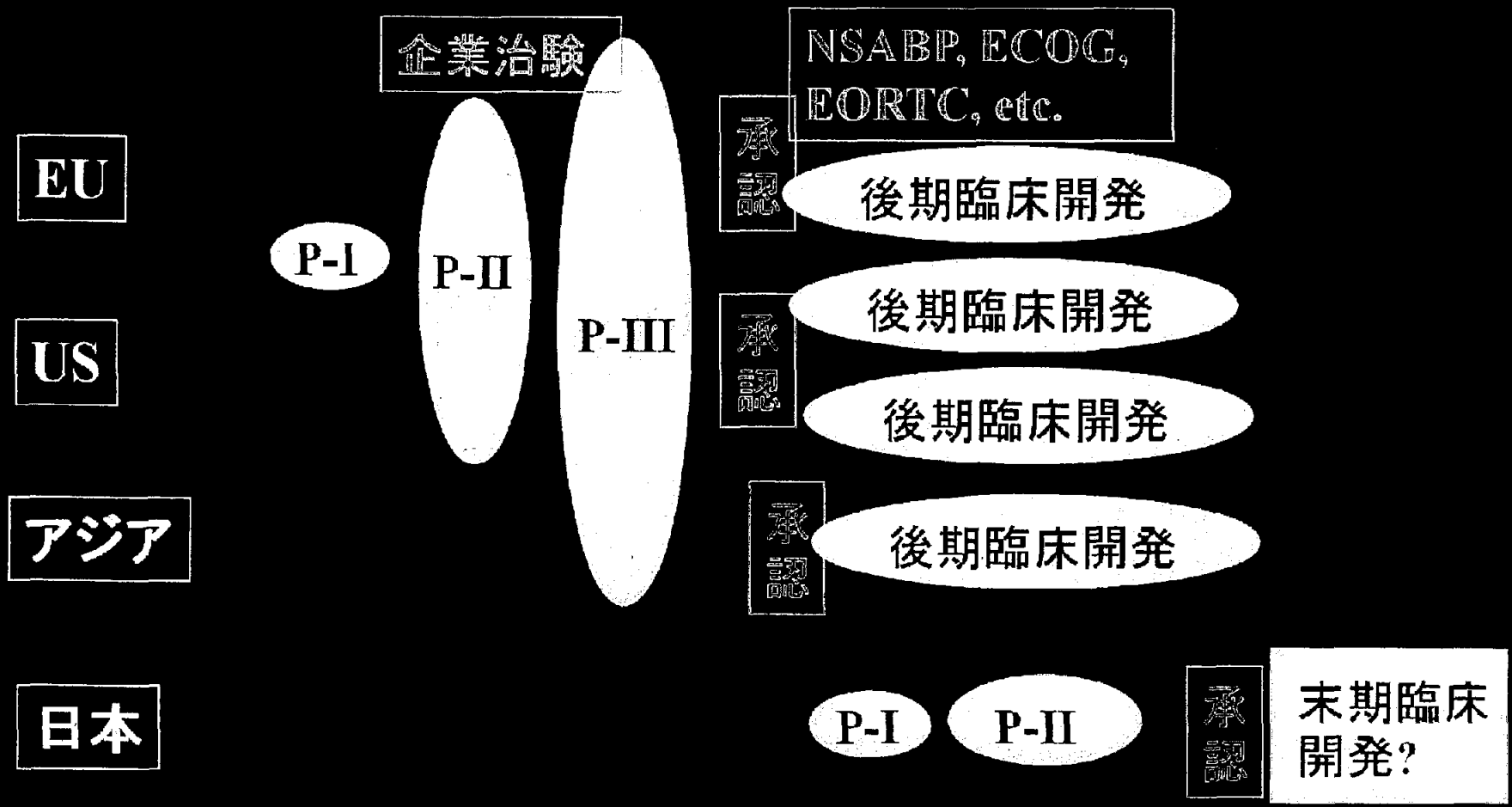


## 臨床研究における課題と解決への方向性

- 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)

0 5 10 (年) →



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

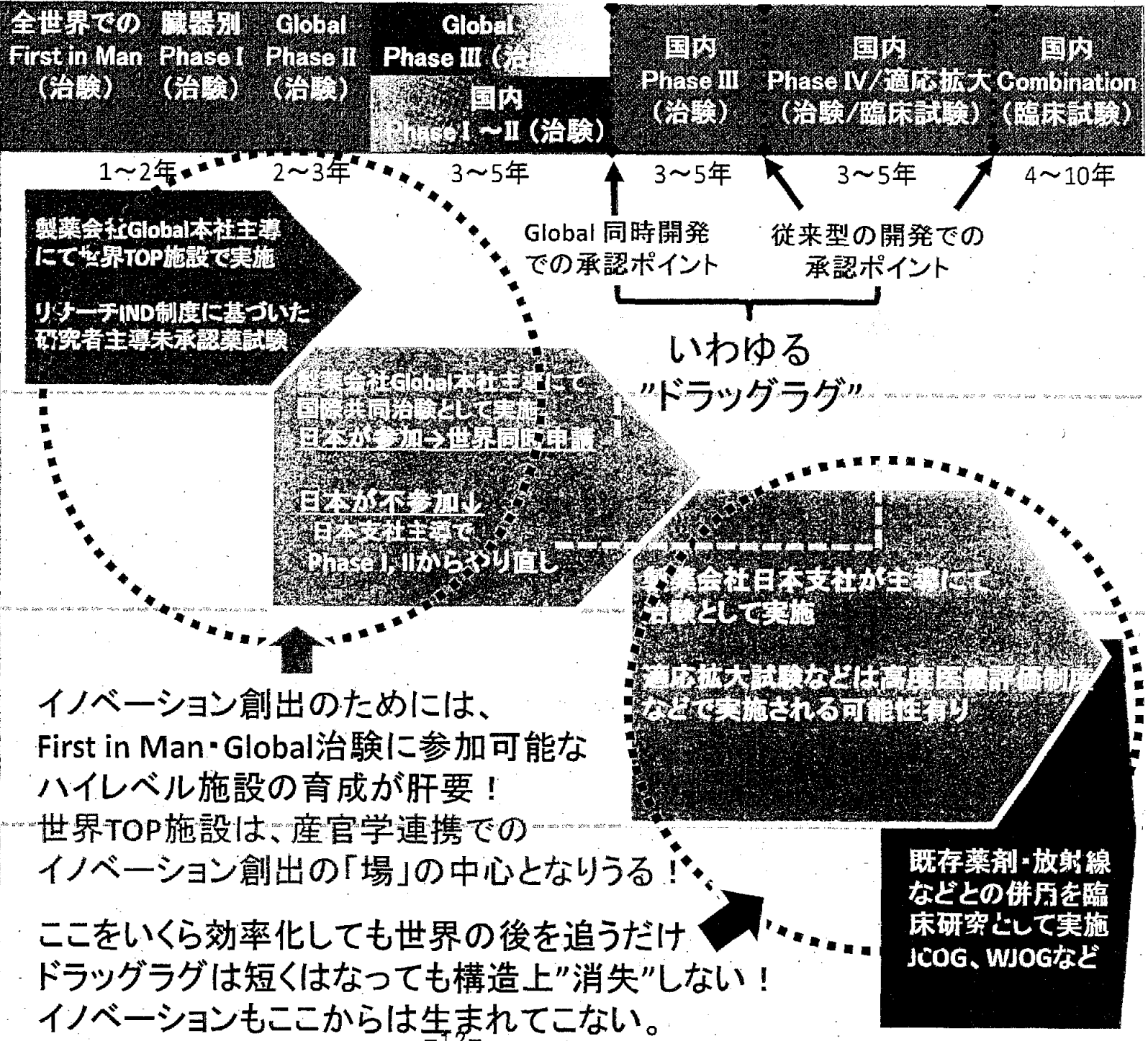
開発担当施設

**世界TOP施設**  
MSKCC  
M.D.Anderson  
Royal Marsden et  
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

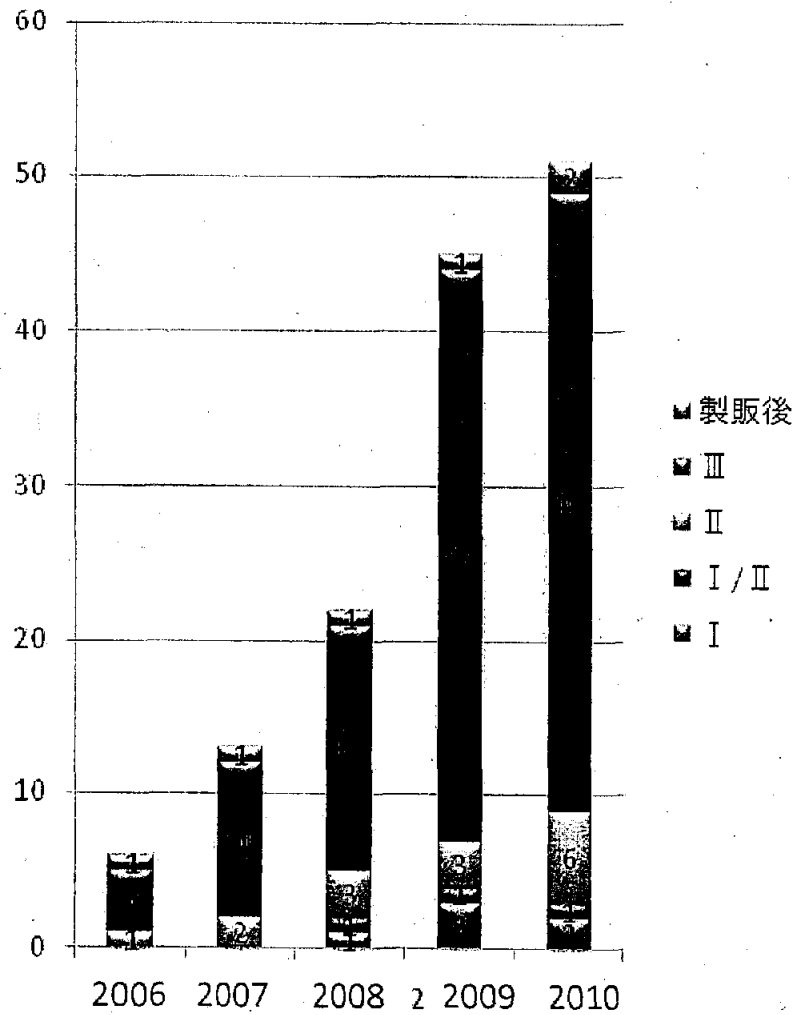
国内治験施設  
上記以外の  
全がん協  
大学病院  
など40-50施設

**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

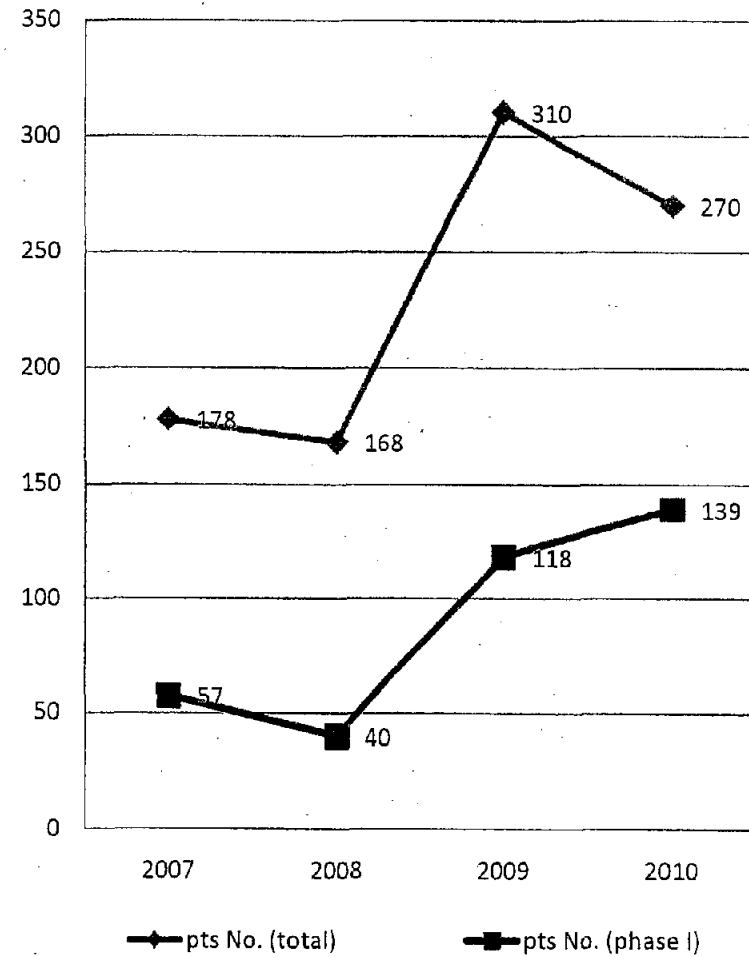


# 治験実績 (NCCHE)

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

# 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

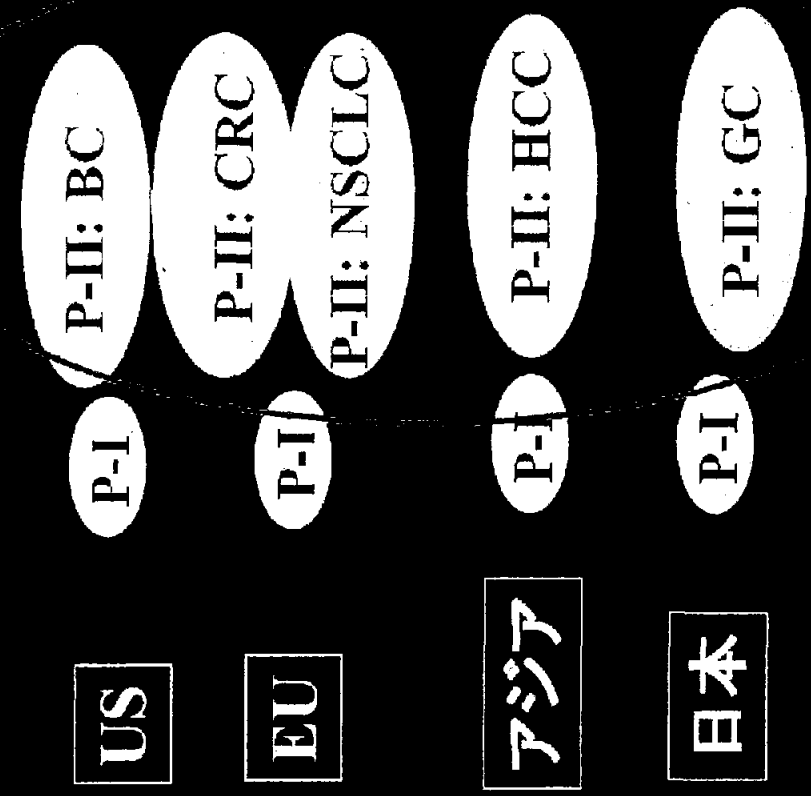
## MDACCとNCCHEのPHASE1試験

	Pts accrual (Y)	No of phase I study	First-in Man study(%)
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

0 5 (年)



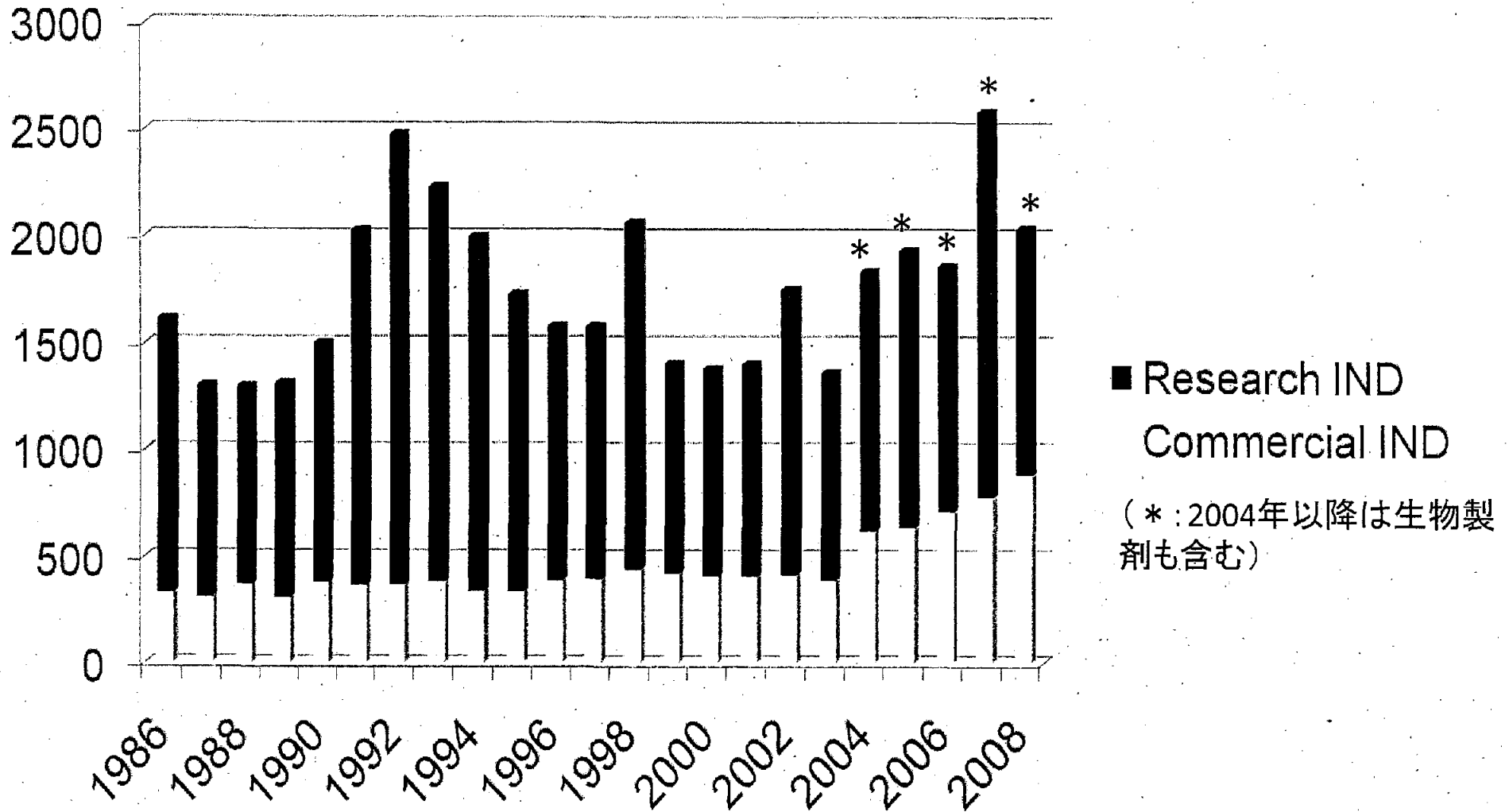
企業治験と研究者主導試験の  
混在(=共同開発)  
USCはNCI-CIMPによるサポート  
(リサーチIND制度)しかし、実際  
にはNCIクランク試験が約30%、残  
りは企業からの経済支援が入る)

# 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

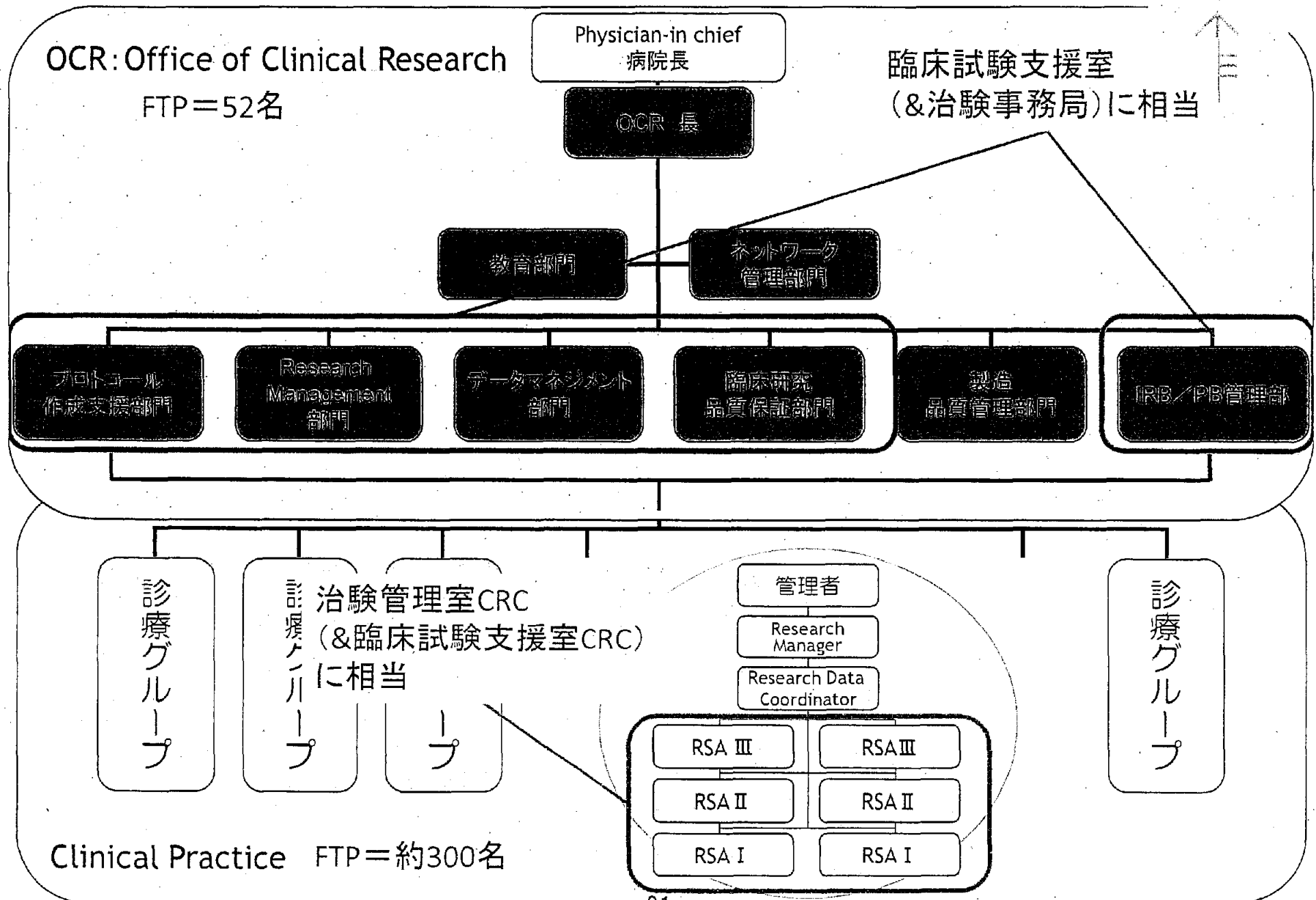
- 薬事法：医師主導治験のみ製薬企業からの医薬品の無償提供が認められている。
- 保険制度：治験、高度医療評価制度下試験では混合診療が認められている。

# 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

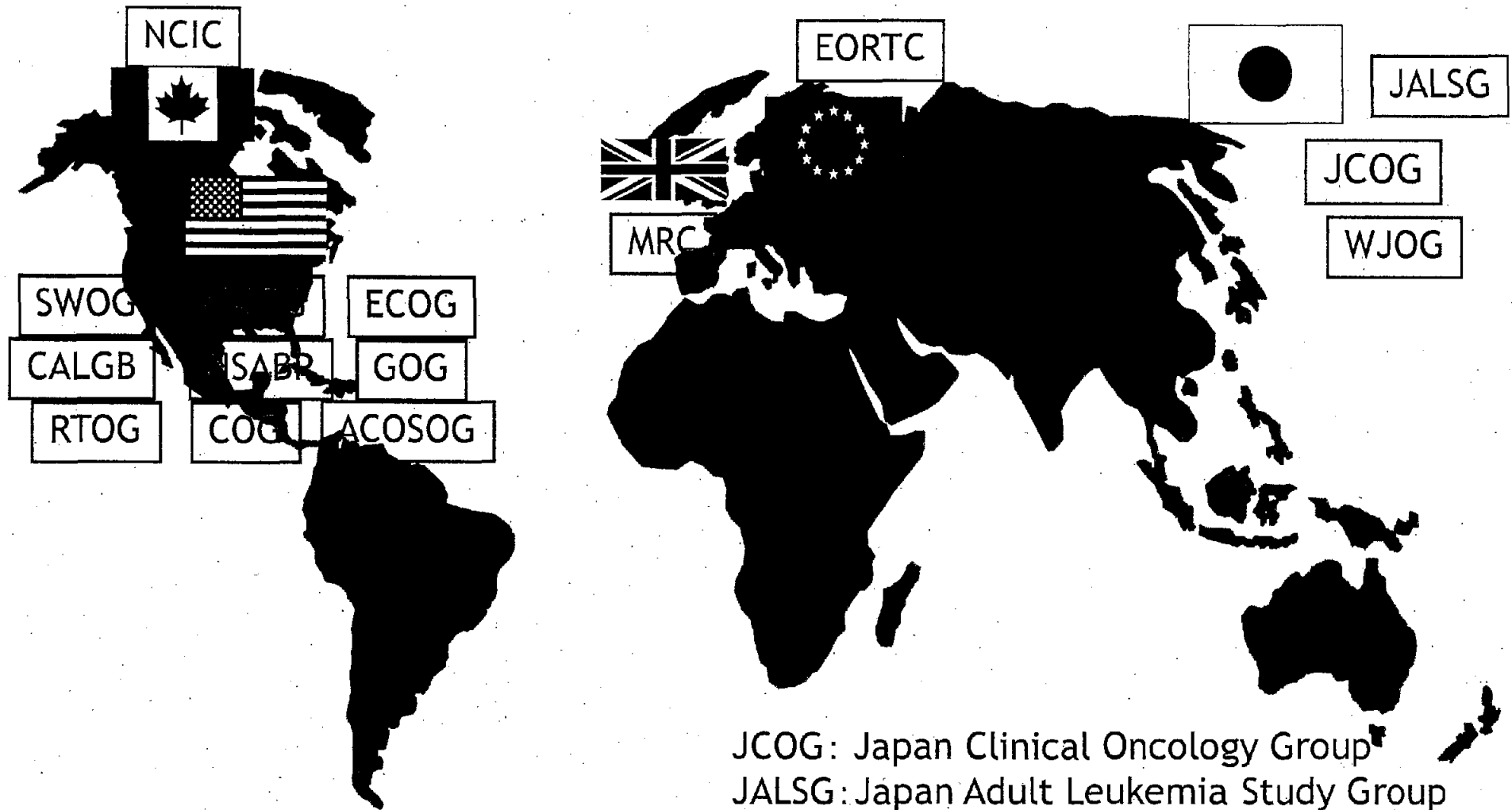
# 初回承認申請試験実施環境整備への方向性

- 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

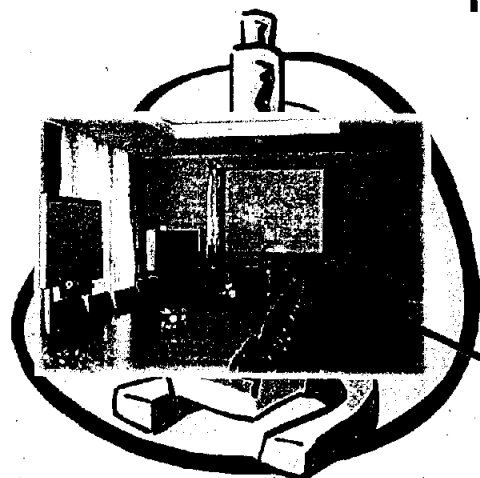
# Cancer Clinical Trial Cooperative Groups



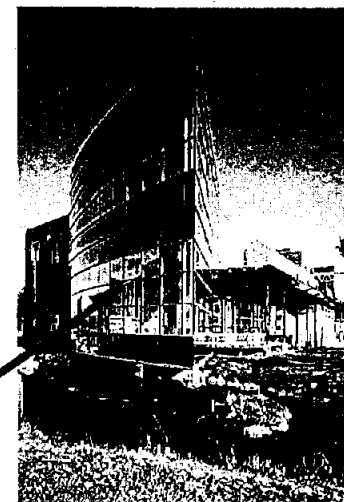
JCOG: Japan Clinical Oncology Group  
JALSG: Japan Adult Leukemia Study Group  
WJOG: West Japan Oncology Group



# Important NCI-CTEP Relations



CDP, BRB, RRP, CIP



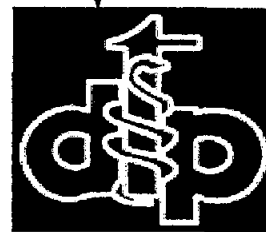
Industry

**CTEP**



Academia / Institutions

DTP



CCR Center

### 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

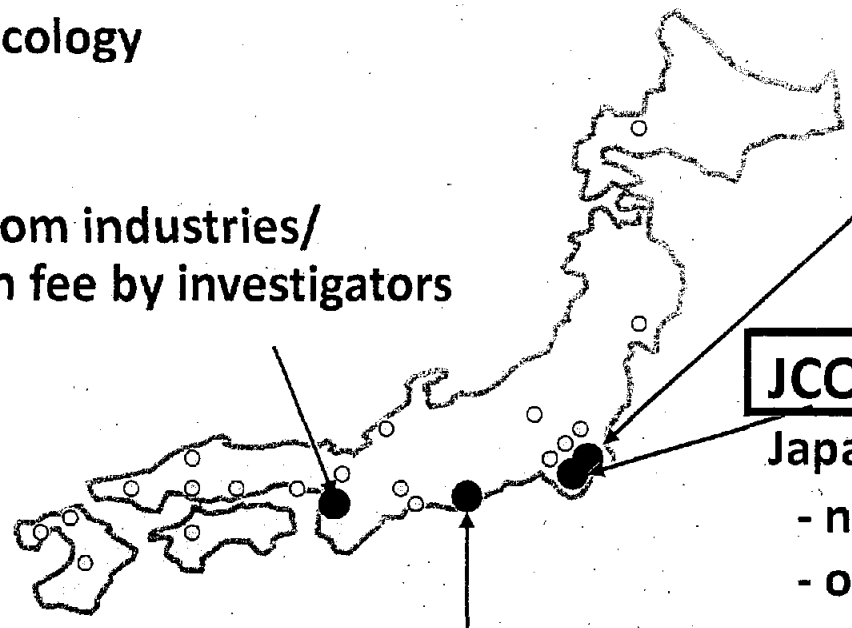
As recognized in JSCO and/or JSMO  
Having Data/Stat Ctr.

**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)

## がん研究における後期臨床試験の推進・強化

若古屋大学大学院医学系研究科

直江知樹

### 我が国での医学研究における「臨床研究」の推進

- [1]日本学術会議、要望『信頼に支えられた医療の実現—医療を崩壊させないために—』、2008年6月26日。  
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-y3.pdf>
- [2]日本学術会議、提言『日本における臨床治験の問題点と今後の対策』、2008年5月22日。  
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t57-2.pdf>
- [3]科学技術総合会議（日本学術会議、臨床医学委員会臨床研究分科会）のライオン・プロジェクトチーム『臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策』、2008年2月14日。  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunyabetu2006/life/8kai/siryo1-2.pdf>
- 日本学術会議 臨床医学委員会臨床研究分科会 検討中（大野電三委員長）



## 検証的治療研究の重要性と困難性

- 新薬は承認された後も、より有効性・安全性を高めるためのステップが必要である。何が最良かつ安全な医療であるかは、通常、科学的・倫理的な検証的治療研究によって示されるエビデンスに基づいて決められる。
- 検証的治療研究は、わが国においては大学・センター病院などを中心に行われている。しかし、これらの研究は、これまでもそうであったが、おそらくこれからも困難に直面するであろう。
  - アカデミアにおいて科学としての評価が低い
  - ヒト・カネ・時間がかかる
  - 臨床研究をささえるインフラが貧弱、現場医師の負担増
  - 病院は儲からない、むしろ補償や責任が増加
  - 臨床研究とリンクした生体試料レポジトリシステムがない
  - 実際、臨床論文数は日本において減少傾向

### ① 遂行可能性の高い治療研究グループの基盤の強化によるモデル事業の実施

- 検証的治療研究の施行に当たっては、エビデンスを提示できるような統計学的評価に適う治療成績を出すには多数の症例が必要である。特に、各病院の規模が小さく、集約化が遅れているわが国にあっては、多施設共同研究グループのみが多数の症例を集積できる。多施設共同研究グループを成功させることは容易ではないが、わが国においても、エビデンスを世界に発信しようと活動している多施設共同研究グループが少なからず存在している JCOG, WJOG, JALSGなど

## ② 検証的治療研究にかかわる競争的科学研究費の研究計画書に基づく選考

- 限られた公的研究費を有効に使うには、周到かつ計画的に、成果の最も上がる場所、そして国の将来にとって最も必要度の高いところに集中的に投入すべきである。検証的治療研究費の申請にあたっては、臨床的な仮説に基づいて周到に作成された研究計画書(プロトコル)が必須である。さらに、研究概要書、説明同意文書、研究組織・研究者名簿、現在までの治療成績、予定登録数の事前調査結果等を提出させ、より実質的な審査を行うべきである。加えて、エビデンス構築までの必須の成果(マイルストーン)を設定し、それを達成するための計画詳細、業務分担スケジュール等を作成・提出させ、これらが達成できる研究者や研究グループの申請を採択する方針をとるべきである。

## ③ 治療研究の科学的妥当性と被験者保護を担保する統一システムの構築

- 研究者主導による臨床研究もGCPに則って実施することにより、科学的妥当性と患者保護を中心とする倫理性を担保すべき。
- 臨床研究に協力する患者の保護は重要な課題であり、そのためには統一したシステムあるいは法整備が必要である。厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」においては、研究計画書に患者が研究に参加した結果として受けた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を記載すべきであることを示している。しかし、研究者主導の臨床研究にあっては、どのような補償対応をとるべきかは研究者に任されており、そのため、患者保護が十分でないことも多い。したがって、承認後の医薬品(抗がん剤・免疫抑制剤などを除く)であれば、医薬品副作用被害救済制度を柔軟に利用できる統一システムを構築することなどが必要である。
- わが国の医療システムの中において、多施設が参加して行う科学的・倫理的検証的治療研究の結果として得られるエビデンスは、わが国の診療レベルの向上や均てん化に寄与することは確実である。しかしながら、欧米に比して劣悪な資金環境にあるわが国の治療研究の実状を認識しつつ、科学的妥当性と被験者保護を担保する柔軟な統一システムを構築することにより、検証的治療研究に対する患者すなわち国民の理解と協力が得られるようにするべきである。

## ④ 検証的治療研究のための人材育成

- ①検証的治療研究に興味と能力を持った若い医師・研究者の育成、②保健・疾病に関わる統計学や疫学を系統的かつ継続的に所管する組織の構築、③知的財産の保護・維持の支援体制の組織化、④利益相反(conflict of interest)や生命倫理を集約的に取り扱う組織の構築などである。
- 研究費の透明性・柔軟性を確保した上での人件費を含んだ効率のよい運用。また、将来の physician scientistsを育成する指導者層の減少・衰退が殊に大きく懸念され、指導者層の雇用条件を改善して優れた指導者を確保することが求められる。
- 大学・センター病院などでは、活発な臨床研究活動が維持できる専任ポストを確保し、臨床研究への参加を業績として積極的に評価すべきである。そして、検証的治療研究への参加が病院の評価にもつながり、診療報酬に反映されるなどの仕組みを作ることで、各施設の臨床研究体制の整備を進めていく必要がある。

## ⑤ 生体試料レポジトリーシステムの構築

- 生体試料レポジトリーシステムは、基礎生物学と臨床研究の橋渡しに不可欠であり、エビデンスを創生する治療研究を通しての収集が最も望ましいにもかかわらず、わが国で確立されていると言い難い。米国のみならずヨーロッパ、アジア、オセアニアなどには、既に多くのレポジトリーシステムが設置されており、わが国においても、生体試料レポジトリーシステムが設置されるべきである。複数の試料分野をカバーする継続的・恒久的なレポジトリーシステムを設置し、貴重な生体試料の有効利用法を確立すべきである。

臨床研究における論点整理（案）

作成者：大津

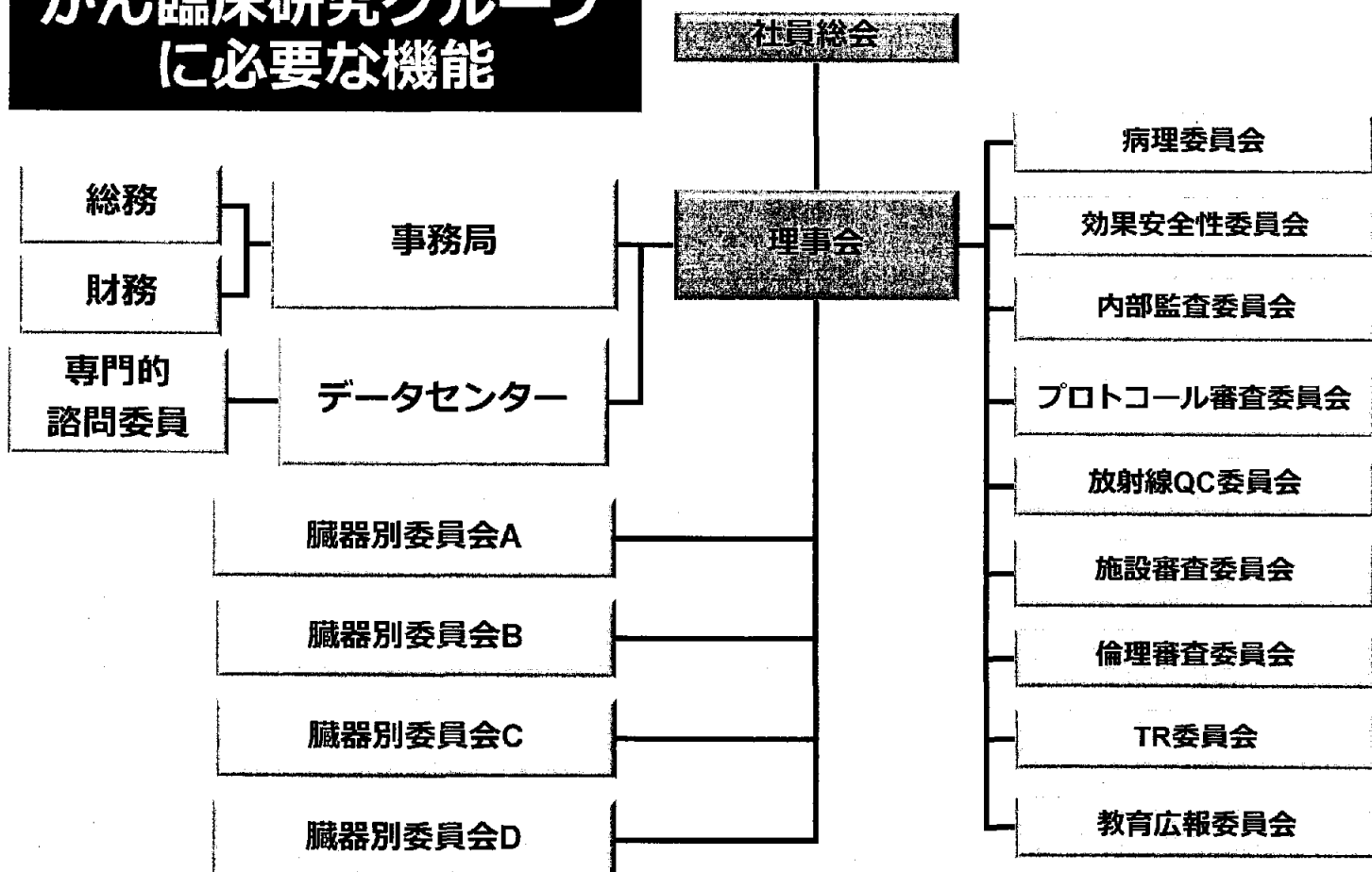
課題、問題点等	対応案
<p>臨床研究</p> <p>1) 法制度・ガイドラインに関する課題・問題点</p> <p>① 未承認薬・医療機器を用いた臨床研究を実施するための適切な制度が存在しない</p> <p>② がん臨床研究の統合・調整を行う組織が存在しない</p> <p>③ 世界・アジアのリーダーとなるためには、研究者主導臨床試験の質の向上が必要</p> <p>④ 質の高い研究者主導臨床試験の結果を適応拡大に活用する事が出来ず、全ての適応拡大を治験で行うことは困難</p> <p>⑤ 研究倫理指針がゲノム・疫学・臨床とばらばらに存在しており境界領域での混乱や、細部の整合性が保たれていない</p> <p>⑥ 倫理審査委員会の保守的判断傾向によって本来必要でない同意を求めるといった事で、研究費の向上・バイアスなどによる研究の質の低下などが起こっている</p>	<p>1)</p> <p>① リサーチ IND 制度を参考にした新たな臨床試験の枠組みの構築。 特に薬剤供与やデータの受け渡しなどに関する枠組み（米国での CRADA に該当）を国と企業との間で整備する必要がある</p> <p>② 米国 NCI の CTEP(Cancer Therapy Evaluation Program)様の機能を果たす機関を設置しスタッフの常勤化を図る</p> <p>③ 研究者主導臨床試験も含めて全ての臨床試験を ICH-GCP レベルに引き上げる事が必要 当面の対応策として高度医療評価制度の活用、Compassionate use（倫理供給）制度の整備などに積極的に取り組む</p> <p>④ JCOG など既存組織やがん診療拠点ネットワークを用いた質の高い臨床研究の結果を以下のいずれかの形で活用する制度が必要 i) 規制緩和で適応拡大の承認申請データとして使用可能とする ii) 保険支払い側が審査して事実上保険償還を認める制度の構築</p> <p>⑤ 各倫理指針を統合し、共通部分と個別部分に分けて記述する形式とする</p> <p>⑥ 倫理審査委員会の判断の質の確保のために、中核的な施設での判断事例データベースの構築・公開などにより倫理審査委員会のレベルアップを図る</p>

<p>2) 施設・基盤整備に関する課題・問題点</p> <p>① First-in-human 試験に対する基盤整備や Phase I 終了後の未承認薬を用いた研究者主導臨床試験体制が構築されていない。</p> <p>② グローバルで通用する臨床開発研究者が不足している</p> <p>③ 希少がんでの臨床試験ネットワーク整備が不十分</p> <p>④ 臨床研究を支援する専門職の育成・キャリアパス構築・ポストの確保が不十分</p> <p>⑤ 論文になりにくい臨床試験に関して研究者のインセンティブが低い</p> <p>⑥ 研究者主導臨床試験を支援するデータセンターが少ない</p>	<p>2)</p> <p>① 世界基準の first-in-human 試験を行える施設（国内数施設）や未承認薬を用いた研究者主導臨床試験を行える施設（国内 5-10 施設）の基盤整備への財政的支援（薬事・契約などのサポート体制整備を含む）を行う</p> <p>② 海外臨床開発研究者および企業開発担当者との情報交換の促進</p> <p>③ 希少がんの臨床試験ネットワーク整備への支援を行う</p> <p>④ 生物統計家、データマネージャー、CRC、プロジェクトマネージャーのキャリアパス・常勤ポストの創設、資格制度や人事交流を進める</p> <p>⑤ 臨床研究への参加、薬事行政への参加などが正しく業績として評価されるように施設長への啓蒙を図る</p> <p>⑥ 臨床研究データセンター基盤整備への財政的支援</p>
<p>3) 研究費・研究費配分に関する課題・問題点</p> <p>① 臨床研究・臨床試験への公的資金が不足している</p> <p>② 公的研究費を臨床試験へ用いる場合に使い勝手が悪い</p>	<p>3)</p> <p>① 臨床研究・臨床試験への公的資金の増額 実績のある研究グループへの資金の集中的投資</p> <p>② 以下のような改善が必要</p> <p>i) CRC 等の人件費を使い易くする</p> <p>ii) 長期間（4 年以上）の研究はそれに見合った支援期間とする</p> <p>iii) 基盤整備に対する研究費（事業）の割合を増やす</p> <p>iv) 長期の試験には進捗に従った評価を行う</p>

# がん医療の向上と臨床試験

1. がん医療はエビデンスに基づいて実施される
2. エビデンス構築には臨床試験が必須
3. 大規模比較試験から導出されるエビデンスは多施設共同試験のみから生じる
4. 世界でも日本でもこれを担っているのは臨床試験グループ
5. がんの性質・がん治療薬の反応性に人種差があることが認識され日本人にとってのエビデンスが求められ始めた
6. 国民の信頼を得るためには公的資金による支援が望ましく、かつエビデンス構築に有効

## がん臨床研究グループに必要な機能



# がん臨床試験グループの課題

---

- 1) 透明性、公正性、合理性、倫理性の向上
- 2) 研究の質を担保した上での、迅速化
- 3) 活動基盤の強化（データセンターと支援組織）
- 4) 財政基盤の強化
- 5) 情報提供と啓発活動の推進
- 6) 医師主導治験の推進
- 7) グループ間・国際共同試験の推進
- 8) 教育と人材育成

- ・ 企業との連携は重要だが、透明性・公正性の担保と活動基盤の整備・向上には公的資金配分が必要

## NPO

疫学臨床試験研究支援機構 (ECRIN)  
関西臨床腫瘍研究会 (KCOG)  
がん臨床研究機構 (CORE)  
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)  
埼玉乳がん臨床研究グループ (SBCCSG)  
つくば癌臨床試験グループ (TCTG)  
中部臨床腫瘍研究機構 (CCOG)  
東北臨床腫瘍研究会 (T-CORE)  
中日本呼吸器臨床研究機構 (CJLSG)  
西日本がん研究機構 (WJOG)

日本肝がん臨床研究機構 (JLOG)  
日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)  
日本婦人科腫瘍化学療法研究機構 (JGOG)  
日本放射線腫瘍学研究機構 (JROSG)  
日本臨床研究支援ユニット (JCRS)  
ひろしまがん治療開発推進機構 (HiCTDO)  
北海道消化器癌化学療法研究会 (HGCSG)  
Organization for Oncology and  
Translational Research (OOTR)

## 一般社団法人

北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム  
(GOTIC)  
九州臨床研究支援センター (CRes九州)

日本多国間臨床試験機構 (JMTO)  
Japan Breast Cancer Research Group  
(JBCRG)

# がん研究の出口戦略強化について

---

- 1.人材：がんプロ・がん拠点病院の教育成果の評価、人材育成の継続的支援、学部教育への臨床研究教育の組み入れ
  
- 2.規制：
  - 1) 新規医薬臨床開発の迅速化のための規制対応
  - 2) ICH-GCP：研究者主導臨床試験をGCP水準へ到達させるための柔軟かつ周到な施策
  
- 3.開発：良質な臨床試験グループへの重点的支援



# 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 のデータセンター経費	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

	治験指針	臨床試験指針
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