

医師主導未承認薬試験のサポート体制

国立がん研究センター東病院
臨床開発センター臨床試験支援室
佐藤暁洋

プレゼンの内容

- 医師主導未承認薬臨床試験の意義
- 未承認薬を用いた医師主導治験の問題点
- 未承認薬を用いた医師主導治験の支援体制

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(臨研究) 多施設共同試験グループ
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の早期試験実施体制 <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-GCP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"> 多施設共同臨床試験グループへの参加 臨床研究への熱意

未承認薬・医療機器の研究者主導臨床試験の枠組み

	混合診療 可	混合診療 不可	保険外診療
承認申請 データ 可	<p>治験/医師主導治験 規制: 薬事法・GCP 難易度: 高(企業治験準拠) スピード: 中(IRB + 30日調査) 費用: 中～高(簡略化可能) コンプライアンス: 問題なし 適応: 全世界未承認の新薬 を用いた臨床試験</p>		
承認申請 データ 不可	<p>高度医療評価制度 規制: 臨床研究の倫理指針 + 高度医療評価制度 難易度: 中(モニタリング、 SAE報告必要) スピード: 遅(IRB + 高度医療) 費用: 低 コンプライアンス: 問題なし その他: First in Manは原則不可 適応: 国内使用実績がある (Phase I終了)未承認薬 試作機の性能評価</p>	<p>臨床研究 規制: 臨床研究倫理指針 難易度: 低(企業の要求 に依存) スピード: 早(IRBのみ) 費用: 低 コンプライアンス: 混合診療 に該当 その他: 施設方針が異なり 多施設は難しい 適応: 診断機器のFirst in man、POC試験</p>	<p>自由診療 規制: なし 難易度: 低(左記に同じ) スピード: 早(IRBのみ) 費用: 高(すべて自由 診療) コンプライアンス: 問題 なし 適応: 全世界未承認薬 治療機器FIM試験</p>

承認申請にダイレクトにつなげる
には現時点では医師主導治験？



医師主導治験の役割

早期
単施設



国内外未承認薬のFirst in humanの医師主導治験



国内外未承認薬のFirst in human終了後の
医師主導治験（POC試験など）



国内未承認/適応外薬の国際共同試験 (IND Trial)
に参加するための医師主導治験



国内未承認薬の適応拡大のための医師主導治験

後期・
多施設

未承認薬を用いた医師主導治験実施の問題点



医師主導治験を実施するために必要となる事項

計画～ 治験届け

- 試験計画の立案
- 治験相談
- プロトコール/IC文書作成
- SOP作成
- 治験薬概要書の入手
- 各施設IRB審査/治験届け

治験実施中

- EDCセットアップ・運用
- モニタリング/データマネジメント実施
- 安全性情報のハンドリング
- 治験調整事務局業務の実施
- CRCによるサポート体制構築
- PK採血などの実施

治験終了～ 総括報告書

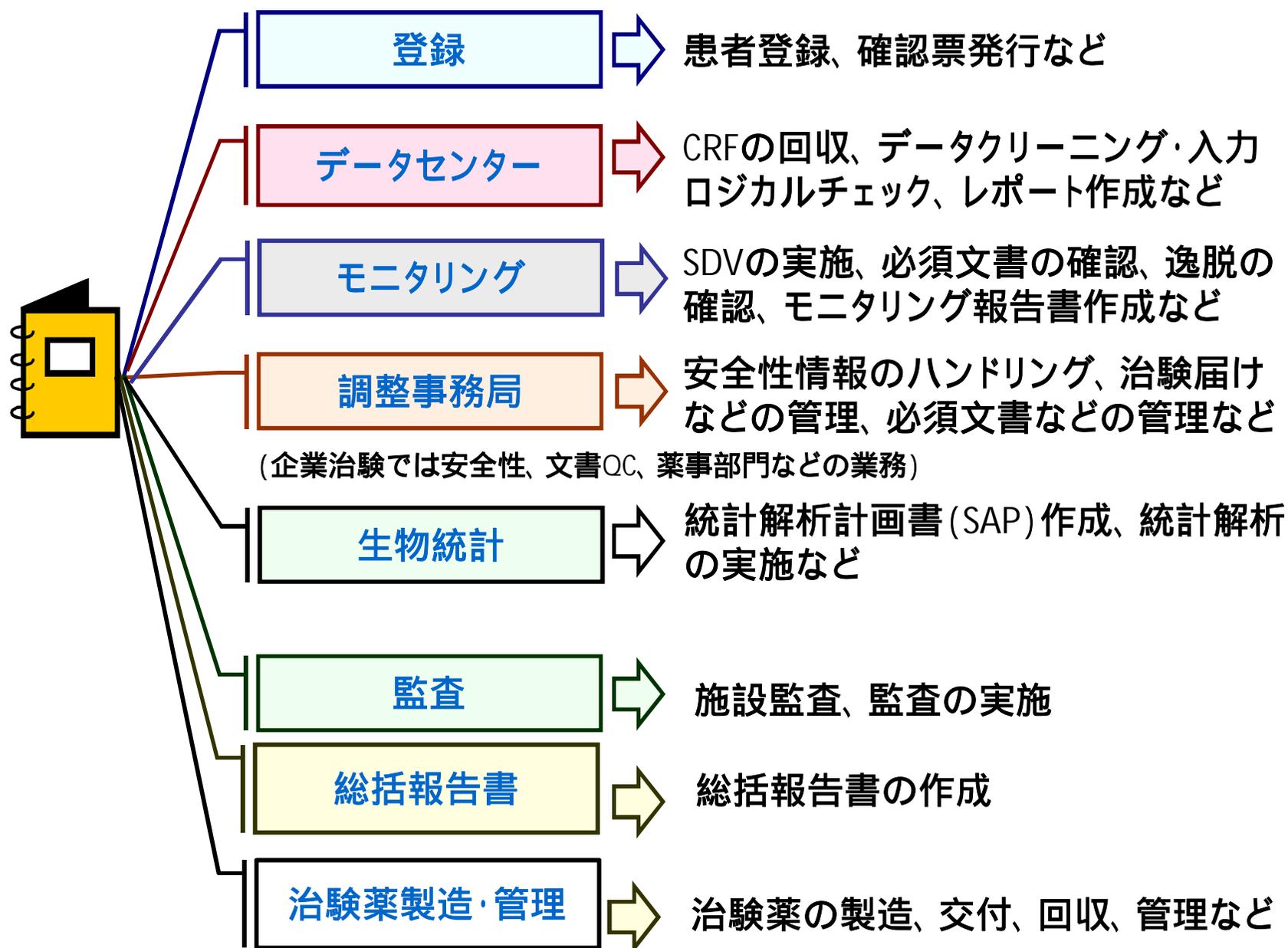
- 統計解析計画書(SAP)作成・実施
- 監査
- 総括報告書作成

医師主導治験実施には
限られた資金・リソースで

- 多数の専門職を揃え
- 様々なシステムを構築し
- 多くのペーパーワーク
- 複雑なプロジェクト管理

などを行って行く必要がある。

医師主導治験実施(セントラル)に必要な機能



医師主導治験に必要なシステム(セントラル)

費用(治験対応システム)



Electric Data Capturing System(EDC)

- ・患者登録システム
- ・e-CRF
- ・入力時のエラーチェック
- ・CRF回収状況の管理

数千万/試験

例) RAVE
Informなど



Clinical Data Management System(CDMS)

- ・データベース
- ・ロジカルチェック
- ・クエリー管理
- ・集計・帳票作成

数千万/試験

例) Oracle Clinical
SAS BI など



Statistical Analysis System

- ・統計解析

数百万/統計家

例) SAS

治験対応のシステムをフル導入すると億に近い投資が通常は必要

医師主導治験に必要な専門職(セントラル)

・生物統計家	2名/データセンター
・メディカルライター	1名/試験
・プロジェクトマネージャー	1名/2-3試験
・モニタリング担当者(CRA)	1名/2-3施設
・データマネージャー	2名/2-3試験
・調整事務局担当者	1名/2-3試験

問題点……

- ・すべて高度な専門職なので病院内で**育成が困難**
- ・外部からのリクルートになると**製薬企業/CROと競合**
- ・データマネージャーは**数が少なく**候補者を見つけるのも困難
- ・特にモニターについては官民の**給与格差**が大きい

解決策の一つとして……

- ・臨床試験の高度な支援専門職に対応した給与システムの整備
- ・センター化して、複数の医師主導治験を常実施する
- ・1試験だけ実施するならばCROへ外注(数千～数億)が効率的？

医師主導治験で研究者の役割

- 自ら治験を実施するものとしての責務
 - 企業がスポンサーとしてやってること全て
 - 治験調整委員会に委託するが、それでも一部各施設が負わなければならない業務が残る。
- 治験責任医師としての責務
 - 企業治験と変わりはない
 - ただし、通常の企業治験で企業がサポートしている部分は医師主導治験ではサポートできない。(SAE・逸脱報告、文書管理、資材準備等々)
- CRCの確保
 - 受託研究費が無いため治験管理室などの協力が難しい
 - 公的研究費でないと施設にお金を配布することが困難(施設から施設へお金を支払うのは難しい?)

自ら治験を実施するものの責務

GCP上の各施設で負う責務

- 治験の準備
 - － 標準業務手順書・治験実施計画書・説明文書の作成
 - － 治験薬概要書の作成
 - － 実施医療機関の長への申請
 - － 業務委託
 - － 補償処置
- 治験の管理
 - － 治験薬の管理
 - － 効安の業務
 - － 副作用情報の管理(当局報告含む)
 - － モニタリングの実施
 - － 監査の実施
 - － 総括報告書の作成
 - － 記録の保存

殆どの業務は治験調整委員会に委嘱

実際に各施設が負う責務

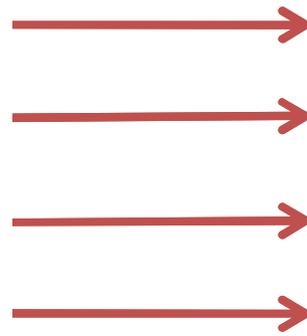
- 説明同意文書の改変要
- 自らが申請
- 薬剤部への調整・施設版SOP作成が必要
- 当局報告要かどうかの判断が必要
- 各自自らが保管

スポンサーとしての一部の業務は各施設の自らが負担する必要がある。

治験責任医師の責務

GCP上の各施設で負う責務

- 逸脱報告
- 症例報告書の作成
- 副作用報告
- 上記に伴う文書管理

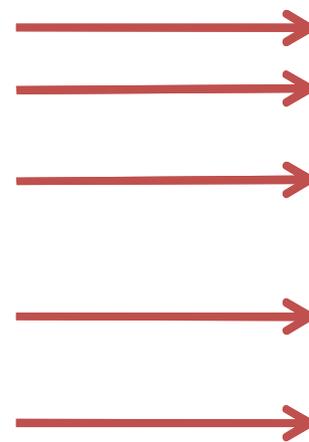


実際に各施設が負う責務

企業治験ではモニターが支援している場合も…
医師主導治験では治験責任医師がすべて責任を持って自分で管理する必要あり

その他にも…

- PK採血に関する院内調整
- PK採血後の検体処理
- ポケットプロトコール、その他資材の作成
- 薬剤部と薬剤管理の調整
- 治験薬処方に関する電子カルテの変更
などなど…



企業治験で、院内調整に企業が関与している部分はすべて医師主導治験では治験責任医師の責任で実施する。

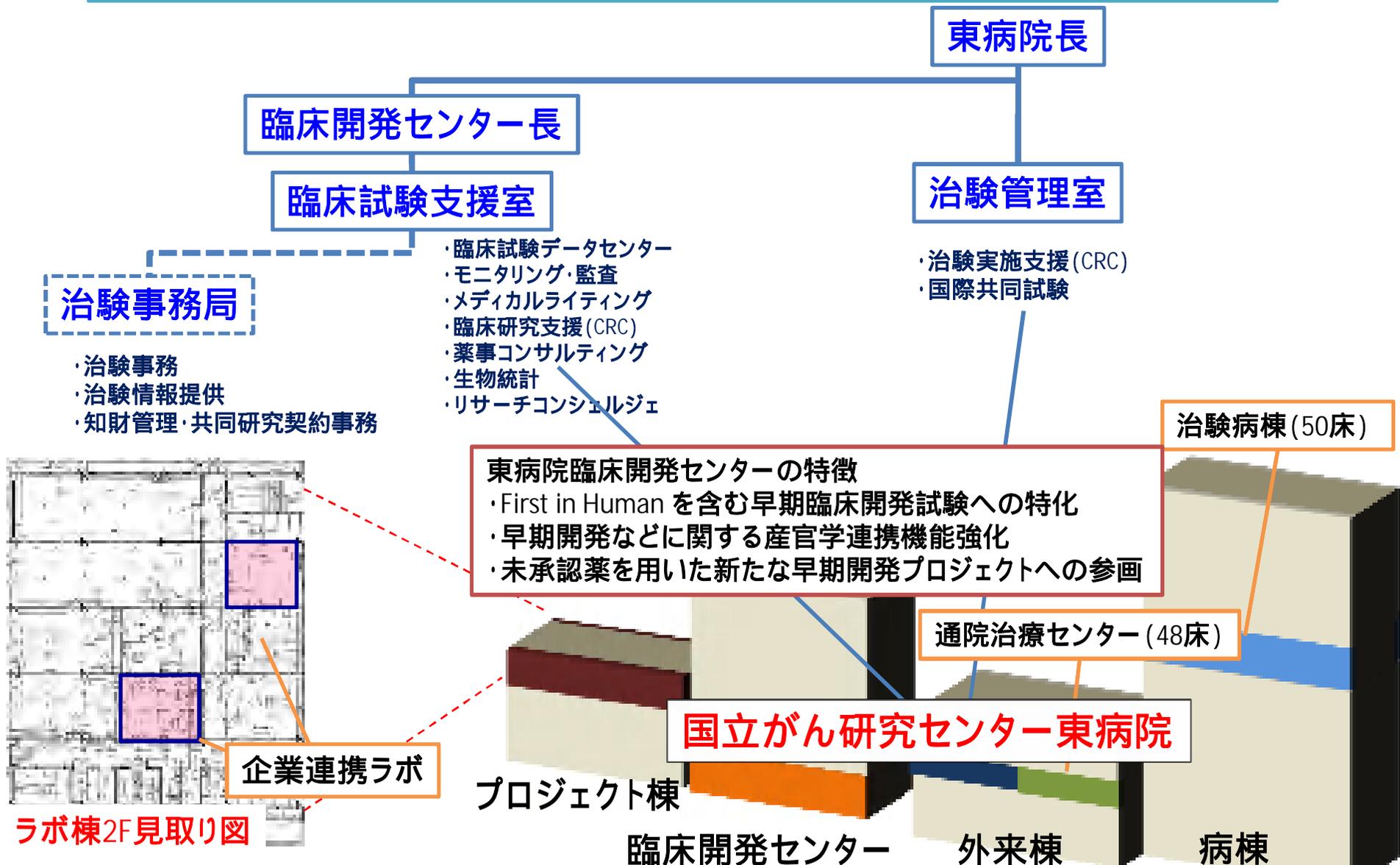
普段の企業治験での企業への依存度が高いほど調整しなければならない事項が多い。

CRC関与は必須 しかも、CRCの負担は企業治験よりも大きい

医師主導治験として制度上のチャレンジ

- 中央モニタリング + サンプルングSDV
 - 全症例/全データの中央モニタリング + サンプルングでのSDVを実施予定
 - EDCの追加機能を使用して実施(米国では実績あり)
 - 必須文書などについても、施設との書面のやりとりで確認
施設訪問モニタリング(モニター)の労力や治験に必要な費用が大幅にコストダウンできる可能性がある。
- 問題点
 - 国内での前例が少ないのでやってみないと分からない部分が多い
 - 参加施設の責任・業務負担が大きい
参加施設のクオリティも高くないと実施は難しい

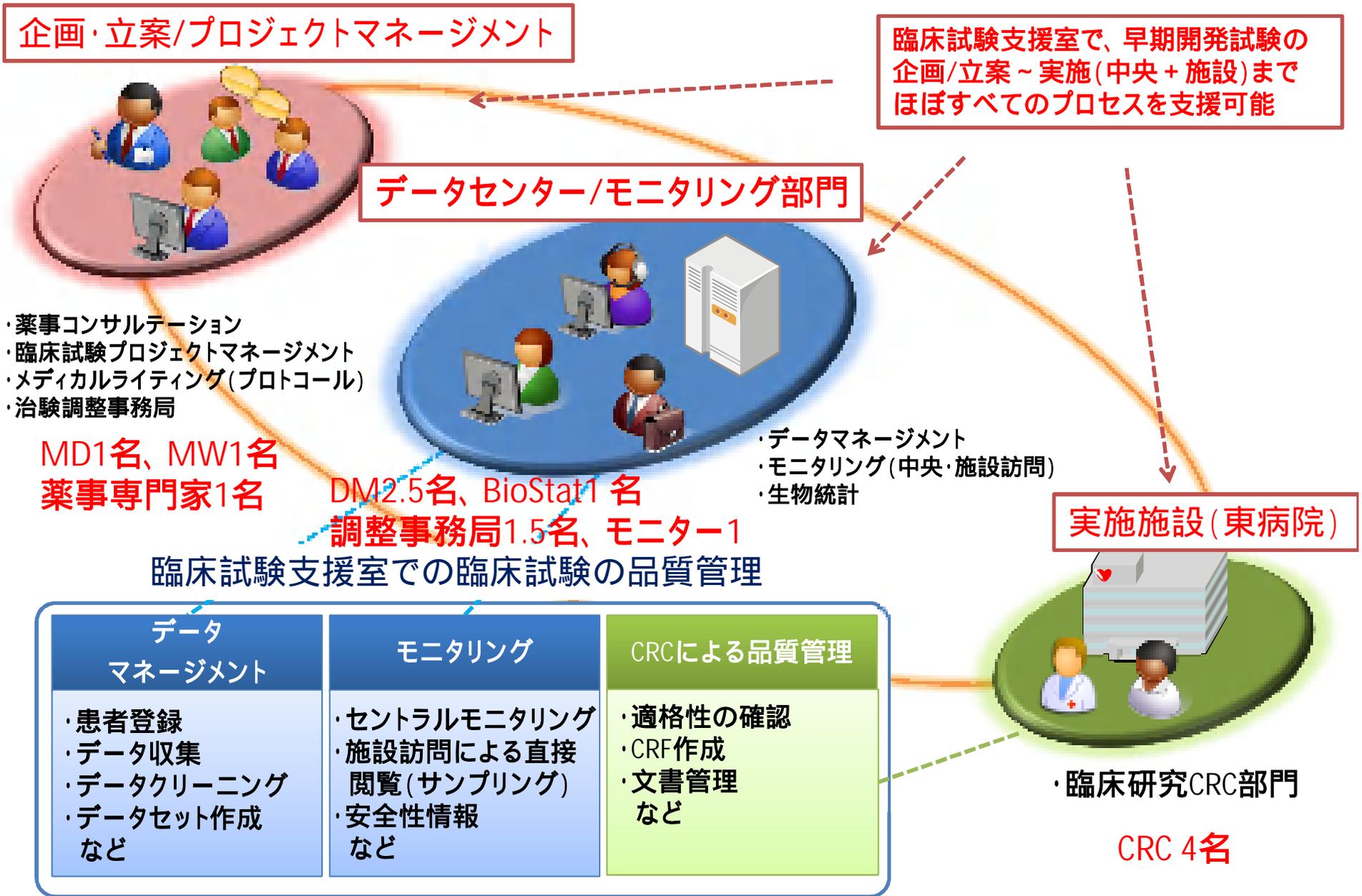
国立がん研究センター東病院の臨床試験支援体制



臨床試験支援室人員 (H23年11月現在の合計) 23.2名 (内 常勤13名)

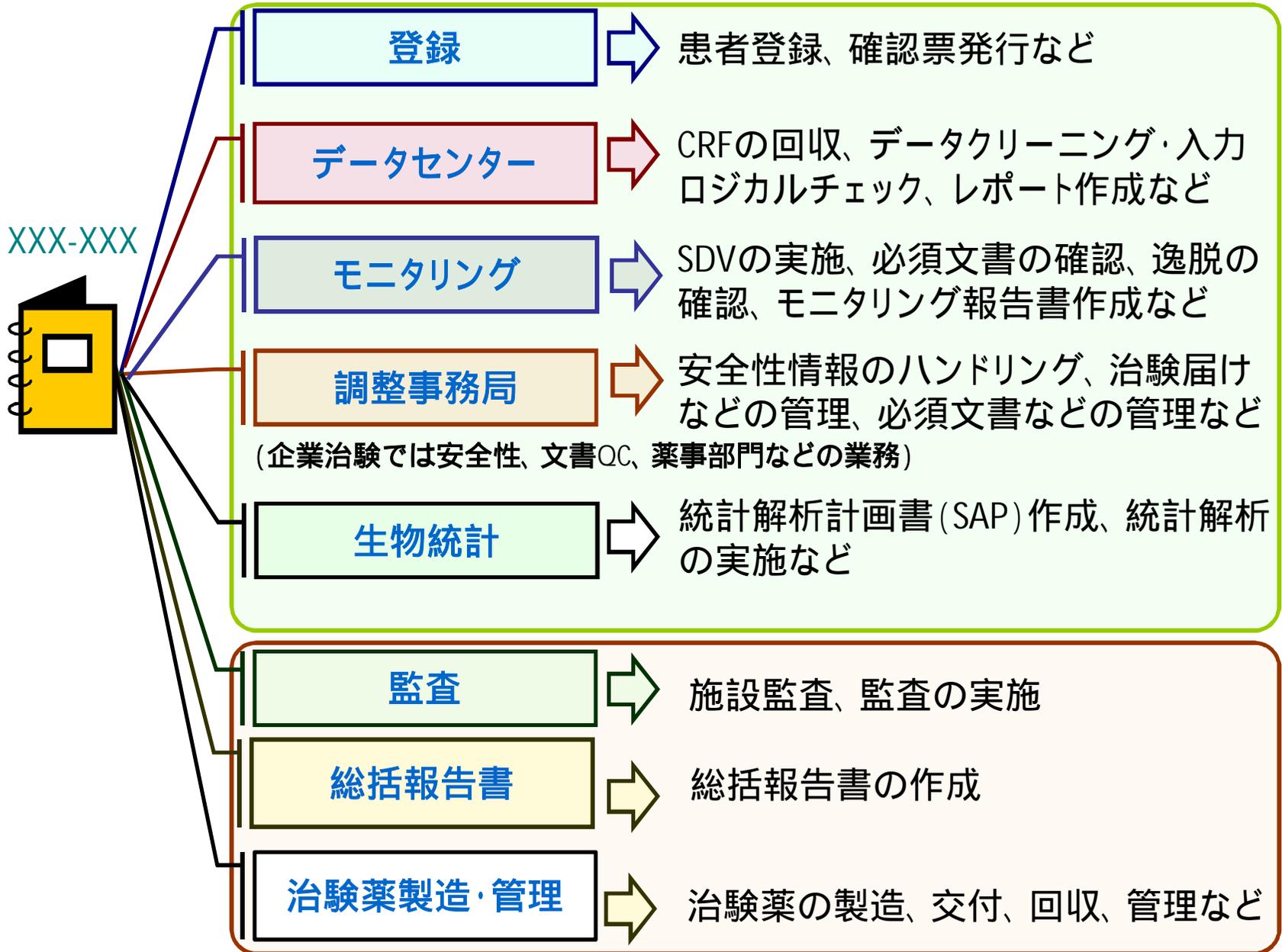
医師1名、薬剤師6.2名、看護師7名、検査技師1名、生物統計家1名、非医療職7名

早期臨床開発試験を実施するデータセンター/モニタリング部門の整備



ICH-GCPレベルでの臨床試験の実施・支援体制を構築中

医師主導治験の実施体制(セントラル)



東病院臨床試験支援室

提供者

国立がん研究センター Phase Iセンター整備事業

(厚生労働省 早期・探索的臨床試験拠点整備事業)

シーズ探索

前臨床 / TR

早期臨床開発 (First in Human / Phase I)

後期開発

シーズ探索～早期臨床開発を一貫して支援する体制を構築

臨床試験支援室

- ・医師主導治験対応のデータセンター/モニタリング部門
- ・監査部門 ・高セキュリティITインフラ ・薬事・メディカルライティング

研究所

臨床開発センター

企業・ベンチャー

- ・創薬シーズ
- ・前臨床試験の実施

TR支援部門

- ・TR実施支援
- ・前臨床試験
コーディネート
- ・分子イメージング

Phase Iチーム

- ・診療科横断的に
早期臨床開発を実施

治験管理室

臨床試験支援室

- ・CRC支援

後期開発へ導出

知的財産戦略室

産学連携オフィス

- ・産官学連携/知財支援
- ・広報機能

治験受診コーディネート部門

- ・治験情報の提供 / 患者団体などとの連携
- ・治験患者リクルート・受診コーディネート(海外含む)

上記により以下(研究事業)を実施する

・アカデミア発シーズの臨床導入

(DDS製剤/核酸製剤/経口VEGF阻害剤など)

・製薬企業と早期臨床開発コラボレーション(高度医療・医師主導治験でのFirst in Human/POC試験)