

第1回東北大学病院臨床研究中核病院 キックオフシンポジウム

臨床研究・治験の活性化のために

わが国での臨床研究の
さらなる活性化を目指して

浜松医科大学
臨床薬理学・臨床薬理内科
渡邊裕司

わが国での臨床研究の さらなる活性化を目指して

- ✓なぜ臨床研究が必要なのか
- ✓日本と海外の臨床研究の現状
- ✓臨床研究の活性化を目指して

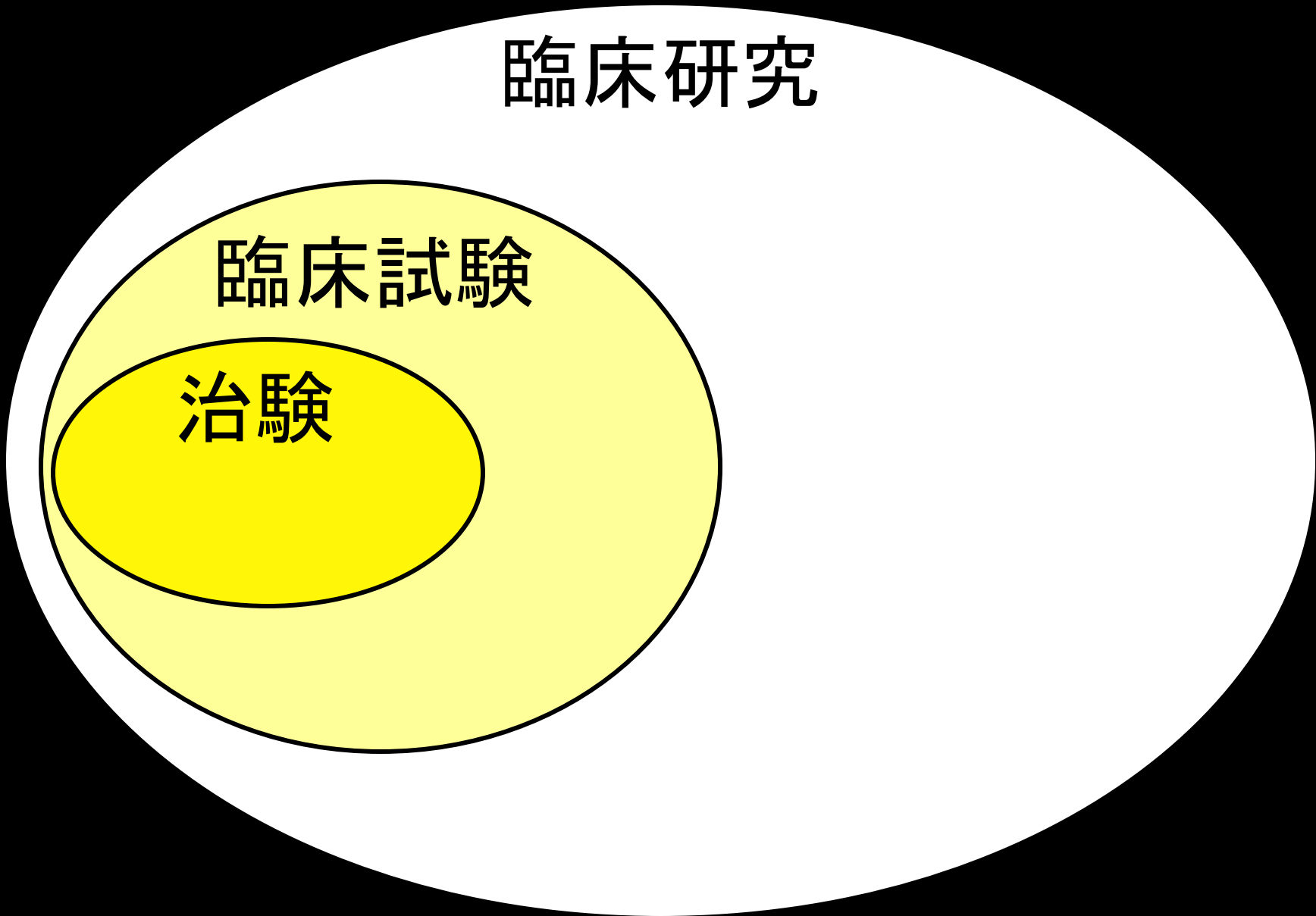
わが国での臨床研究の さらなる活性化を目指して

- ✓なぜ臨床研究が必要なのか
- ✓日本と海外の臨床研究の現状
- ✓臨床研究の活性化を目指して

臨床研究

臨床試験

治験



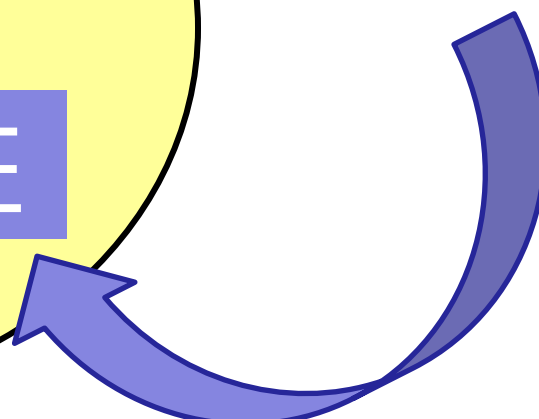
臨床研究

臨床試験

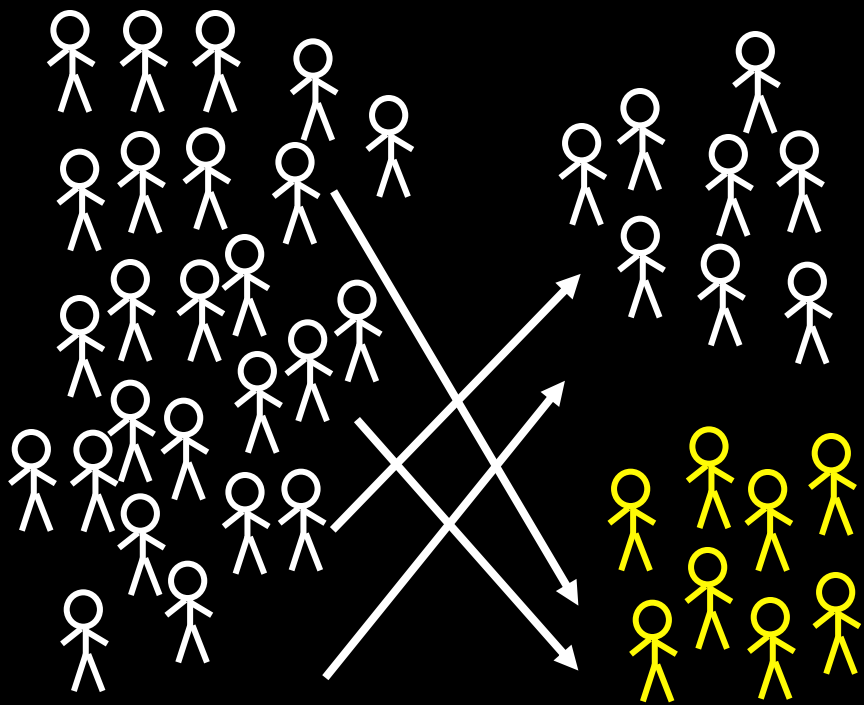
治験

仮説を検証

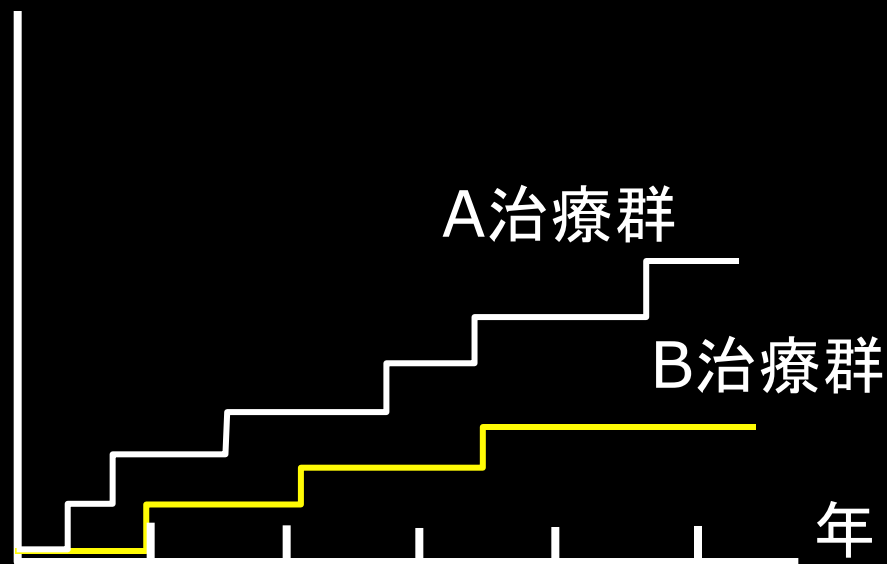
仮説を提示



臨床試験の前提条件



イベント発症率(%)



症例抽出後、ランダムに割付

臨床試験(介入研究)を行ってよいのは、

- ・AとBいずれがよいか不明
- ・この試験結果が未来の患者の幸福に貢献する

臨床研究

臨床試験

治験

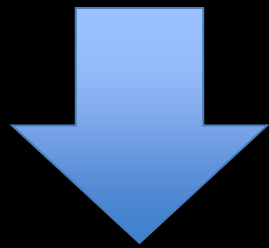
薬事法・GCP

倫理指針

医学研究の倫理の基本原則 ベルモントレポート

ベネフィットとリスクの公平公正な分配

現在私たちが使用する医薬品は
過去に行われた治験の産物



治験・臨床研究を通じ次世代のために
新しい医療を創り、伝える責務を負う

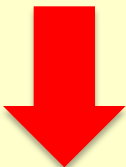
わが国での臨床研究の さらなる活性化を目指して

- ✓なぜ臨床研究が必要なのか
- ✓日本と海外の臨床研究の現状
- ✓臨床研究の活性化を目指して

臨床医学研究論文数の年次推移

1993-1997			1998-2002			2003-2007		
1	米国	3314	1	米国	3695	1	米国	2677
2	イギリス	920	2	イギリス	1484	2	イギリス	873
3	カナダ	377	3	ドイツ	511	3	カナダ	462
4	オランダ	277	4	カナダ	502	4	ドイツ	343
5	フランス	274	5	フランス	432	5	フランス	300
6	ドイツ	253	6	オランダ	410	6	オランダ	294
7	イタリア	236	7	イタリア	374	7	イタリア	279
8	スイス	166	8	豪州	282	8	豪州	260
	.			.			.	
12	日本	122	12	日本	183		.	
	.			.		15	中国	102
	.			.			.	
	.			.		18	日本	74
	.		21	中国	59			
30	中国	20						

臨床医学研究論文数の年次推移

19		2008-2011	2002	2003-2007	
1	米国	1. 米国	3695	1	米国 2677
2	イギリス	2. イギリス	1484	2	イギリス 873
3	カナダ	3. カナダ	511	3	カナダ 462
4	オーストラリア	：	502	4	ドイツ 343
5	フランス	：	432	5	フランス 300
6	ドイツ	16. 中国	410	6	オランダ 294
7	イスラエル	：	374	7	イタリア 279
8	日本	25. 日本	282	8	豪州 260
12	日本		183	15	中国 102
21	中国		59	18	日本 74
30	中国	20			

日本の現状

- Eur Heart J. 2009;30:2461-9
Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study
- Lancet 2007;369:1431-9
Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study.



Retraction

わが国の不正な臨床研究報告に関する 日本医学会の見解

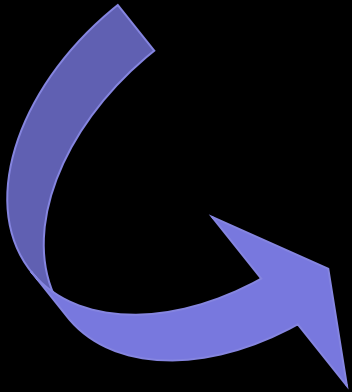
最近、高血圧薬に関するわが国の臨床研究論文が世界的な臨床（医学）雑誌から相次ぎ撤回され、わが国の臨床研究に対する不信が世界的に広がっている。このような状況を見ると、わが国の臨床研究は危機的な状況にあるといっても過言ではない。日本医学会はこの問題を深刻にとらえ、日本医学会に所属する118の分科会に対して以下の勧告をしたい。

- 1) 撤回された臨床研究の責任者は所属する学会の役員から辞任する事。
- 2) 該当する責任者が所属する各学会は、当該会員としての資格を停止する事。

平成25年11月6日
日本医学会長 高久史麿
副会長 清水孝雄
久道 茂
門田守人

Investigatorの意識改革

仮説が否定されるような結果も
重要なエビデンス



同様の試験の重複を
回避し、被験者を保護

それまで不明だったことに回答を与える
臨床試験にnegativeな結果などない



Partner with Us

Cincinnati Children's Research Foundation



Pediatric Clinical Study Site Phase I-IV
Adult Clinical Study Site Phase I-IV

- All major pediatric therapeutic areas
- Select adult studies
- Clinical Trials Office
- Study placement with more than 700 experienced investigators
- 300-plus GCP trained coordinators
- Full-time, experienced participant recruiters
- Local IRB
- On-site investigational pharmacies
- Comprehensive, on-site laboratories
- Dedicated research facilities – 1,000,000-plus square feet
- Affiliated with the University of Cincinnati College of Medicine



 **Cincinnati
Children's**
Research Foundation

Clinical Studies at Cincinnati Children's



A grid of 24 small informational cards, each featuring a title, a small image, and a brief description of a clinical study. The titles include: 'Healthy Babies Welcome to CCRC's Newborn Research Study', 'Study for Families With Epilepsy', 'Has Your Teen Been Feeling Out of Control?', 'Autism Spectrum Disorder', 'With Males and One in Seven', 'Does Your Healthy Children and Teen Have a Sleep Problem?', 'Do You Worry if Your Child Has ADHD or Oppositional Defiant Disorder?', 'Is Your Teenager Depressed?', 'Can Your Child Bring Signs of Depression?', 'Is Your Daughter Depressed?', 'Does Your Child Bring Signs of Depression?', 'What Is Eating Disorder? Signs and Symptoms', 'Can Your Child Bring Signs of Depression?', 'Is Your Daughter Depressed?', 'Can Your Child Bring Signs of Depression?', 'What Is Eating Disorder? Signs and Symptoms', 'Can Your Child Bring Signs of Depression?', 'Is Your Daughter Depressed?', 'Can Your Child Bring Signs of Depression?', 'What Is Eating Disorder? Signs and Symptoms'.



Cincinnati Children's Today

- 520-539 beds
- Operations of \$1.8 billion annually
- Endowment of \$1.6 billion
- 12,932 employees
- 2012 Data Outpatient visits 1,058,947
- Emergency Department visits 124,274
- Surgical procedures 33,459
- Admissions 30,604

Cincinnati Children's Today

- 520-539 beds
- Operations of \$1.8 billion annually
- Endowment of \$1.6 billion
- 12,932 employees
- 2012 Data Output: 1,058,947
- Emergency: 274
- Surgical pro
- Admissions 30,000

CRCの人数は？

Cincinnati Children's Today

- 520-539 beds
- Operations of \$1.8 billion annually
- Endowment of \$1.6 billion
- 12,932 employees
- 2012 Data Output: 1,058,947
- Emergency: 274
- Surgical pro: 600人
- Admissions 30,000

CRCの人数は
600人

Cincinnati Children's Today

- 520-539 beds
- Operations of \$1.8 billion annually
- Endowment of \$1.6 billion
- 12,932 employees
- 2012 Data Output: 1,058,947
- Emergency: 274
- Surgical pro
- Admissions 30,000

臨床試験が
雇用創出の場

Research Statistics

- Research budget of \$259 Million
- 950,000 square feet of research space
- National Institutes of Health Funding of \$111 Million-2nd in the US among all Children's Hospitals or pediatric departments
- Research endowment of ~\$1.6 billion
- ~100 PhD students and 136 post-doctoral research fellows
- 1,938 publications, 1,425 in peer-reviewed journals

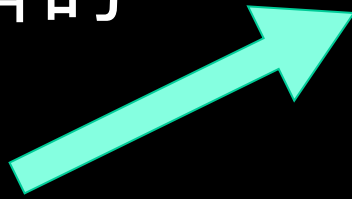
Research Statistics

- Research budget of \$259 Million
- 950,000 square feet of research space
- National Institutes of Health Funding of \$111 Million-2nd in the US among all Children's Hospitals or pediatric departments
- Research endowment \$100 million
- ~100 PhD students
- 1,938 publications in peer-reviewed journals

研究への
潤沢な資金供給

資源の大小と研究開発力

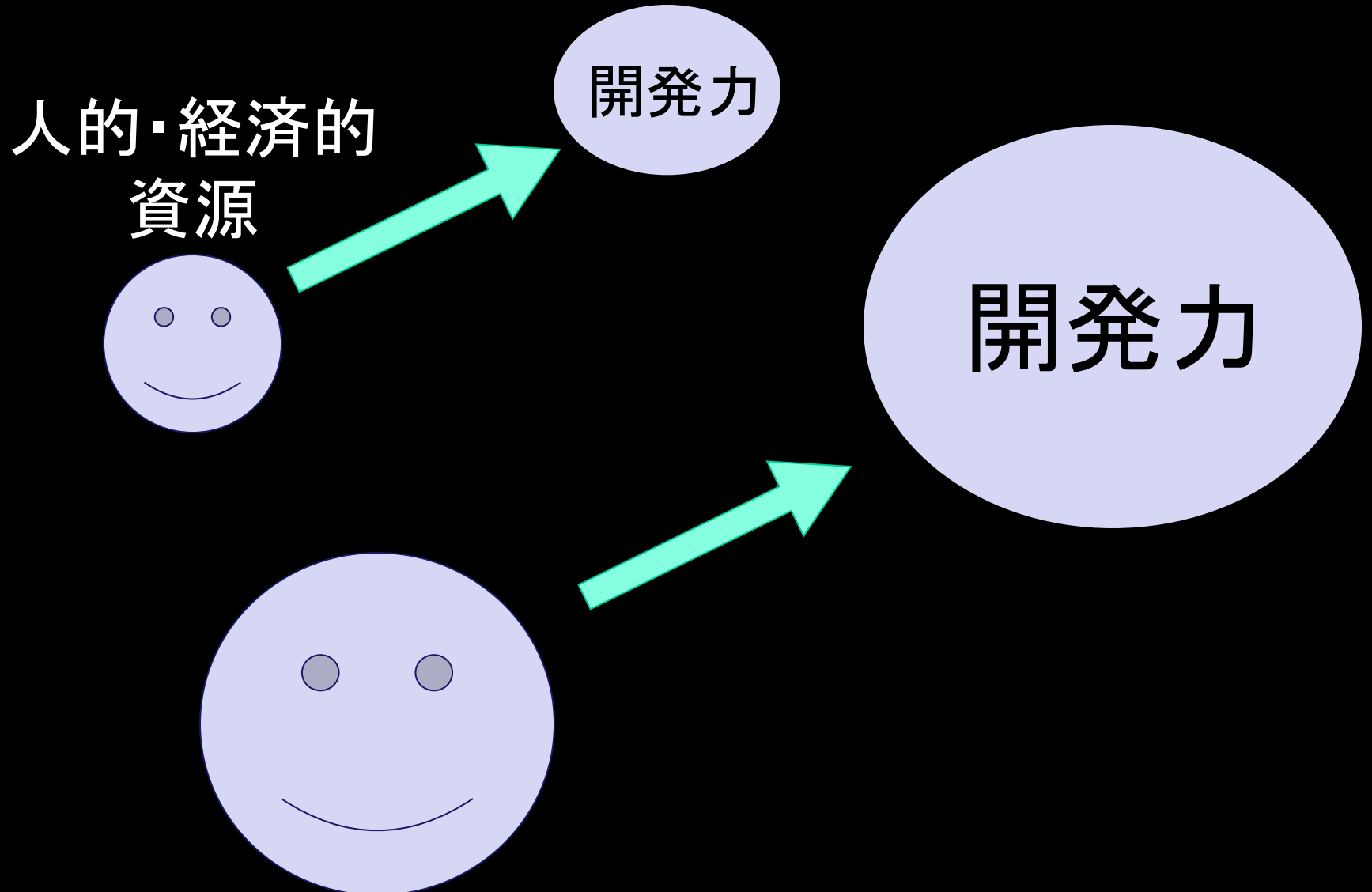
人的・経済的
資源



開発力



資源の大小と研究開発力

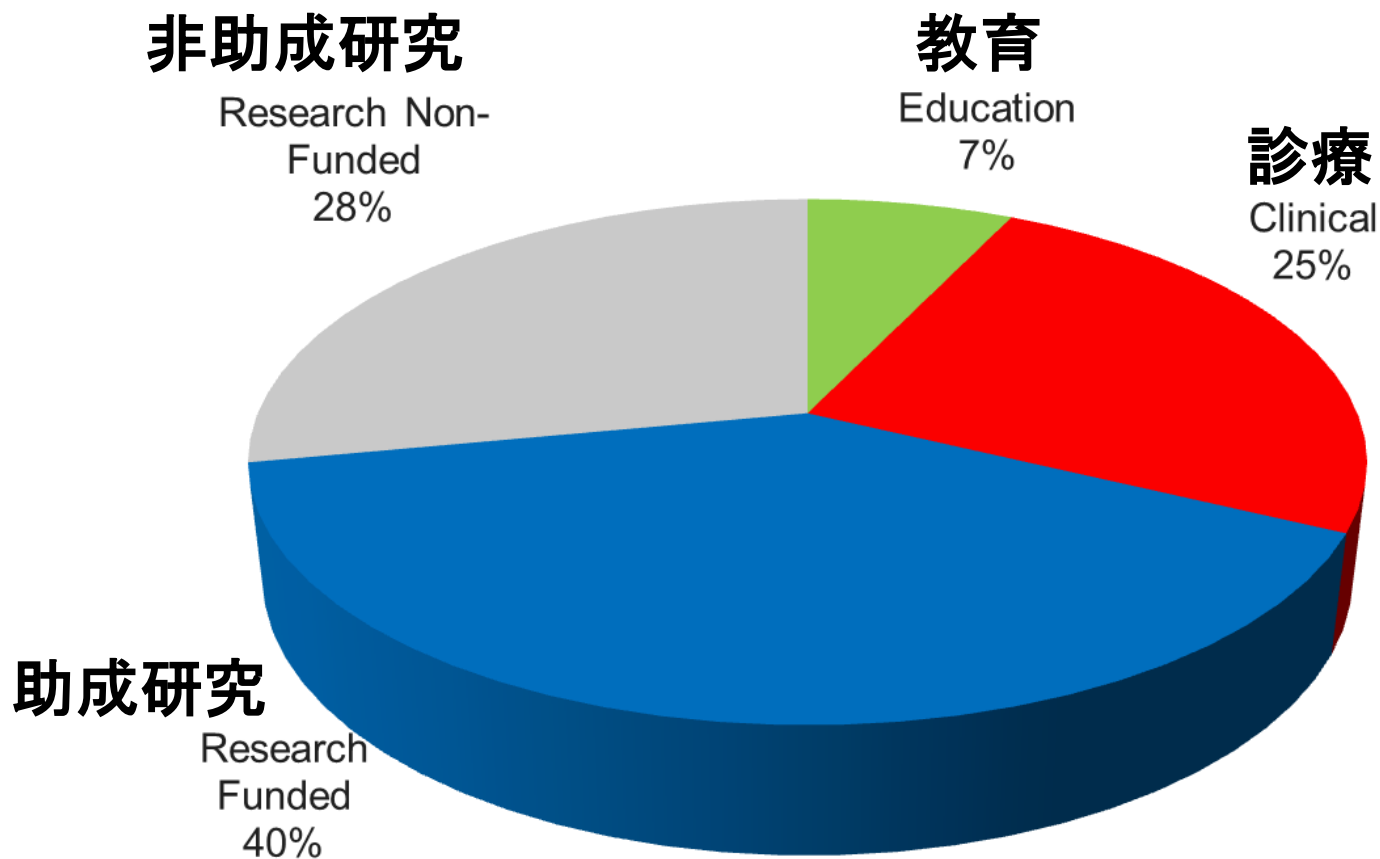


Our Missions

Department of Pediatrics

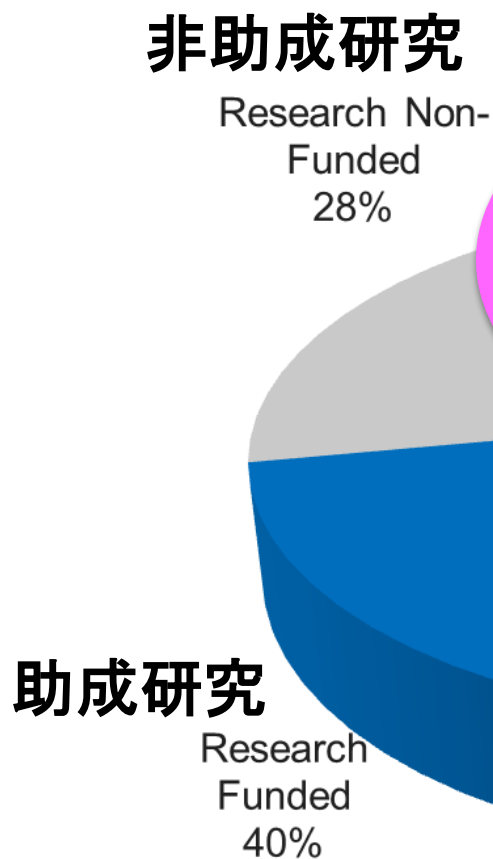
- Education
- Clinical Care
- Foundational or basic research
- Applied or clinical, translational, and outcomes research
- Advocacy and Community Service

What Do We Do? Pediatric Faculty by Mission



What Do We Do?

Pediatric Faculty by Mission



Change the outcome
新たな医療を
創る使命感



Change the practice!

シンシナチ小児病院

アイオワ大学病院



Change the outcome!

表1 米国研修医養成制度概要

科	年度	1	2	3	4	5	6	7	
内科系		家庭内科		老人医学					
		皮膚科		神経内科					
		一般内科学			フェローシップ 心臓、内分泌、腫瘍、 血液、消化器、腎臓、呼吸器、感染、 関節、アレルギー、 免疫、臨床薬理				
		小児科							
		精神病							
		臨床病理							
	外科系		一般外科学			心臓、胸廓、腸、美容外科			
					脳神経外科				
					整形外科、耳鼻咽喉科				
					泌尿器科				
		産婦人科							
他科	一般内科外科	救急医学、眼科、 放射線科、核医学科、 麻酔科、運動ーリハビリ科							

基礎研究
の成果

臨床医学
への応用



トランスレーショナル・リサーチ
における問題点
人材不足・経験不足

平成20年5月22日

提言

日本における臨床治験の 問題点と今後の対策

日本学術会議

臨床医学・薬学委員会合同
臨床試験・治験推進分科会

医療機関側の問題と今後の対策

【現況】

～現在の日本の医療において、画期的新薬を開発し、治験を積極的に推進することが重視されているが、医学部・医科大学では臨床薬理学講座が設置されているところは少なく、**学生教育または卒後教育においても、治験を含めて臨床試験の教育が不十分であり、学生や若い医師に治験や臨床試験の重要性が認識されていない。**～

わが国での臨床研究の さらなる活性化を目指して

- ✓なぜ臨床研究が必要なのか
- ✓日本と海外の臨床研究の現状
- ✓臨床研究の活性化を目指して

臨床研究中核病院整備事業(2012～)

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出等を目的に、国際水準の臨床研究、難病等の医師主導治験及び市販後臨床研究等（以下「国際水準の臨床研究等」）の中心的役割を担う「臨床研究中核病院」を整備する事業

平成25年度選定機関

- ・ 東北大学病院
- ・ 群馬大学医学部附属病院
- ・ 国立成育医療研究センター
- ・ 国立病院機構名古屋医療センター
- ・ 岡山大学病院

臨床研究中核病院整備事業(2012~)

PI

PII

PIII

PIV

前臨床
試験

FIH

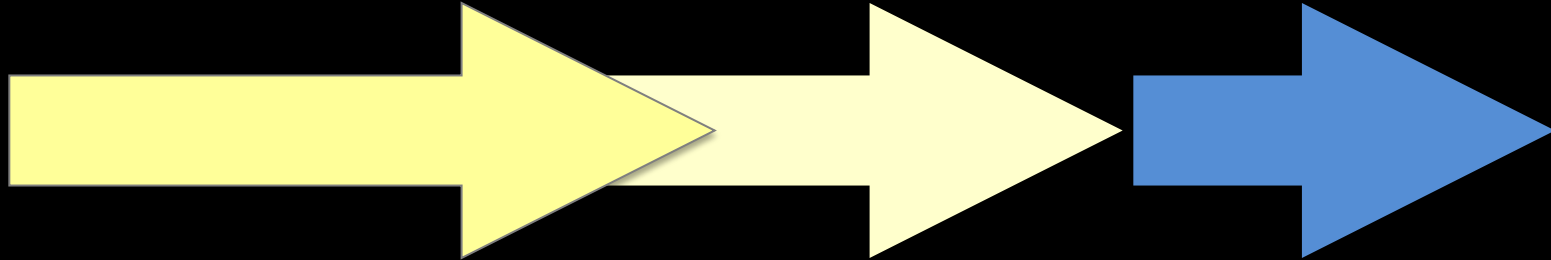
用量反応性
試験

検証的
試験

市販後
試験

医師主導治験

市販後臨床研究



医師主導治験制定の経緯

平成15年の改正薬事法（「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」（平成14年法律第96号））の施行により、医師が主導する治験実施が可能となった。



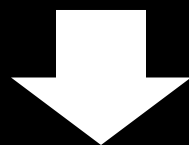
平成17年:GCP運用通知の一部改正
（医師主導治験の運用改善）



平成24年12月：GCP省令改正
GCPガイダンス(GCP運用通知廃止) の発出

医師主導治験の対象

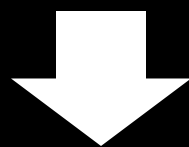
- 1) 医療上の必要性は高いが、国内では未承認の医薬品
- 2) 国内においても承認はされているが、適応症が限られていて、医療上必要とされる効能・効果の取得がなされていない医薬品



- 新規性は低い
- 先進医療の選択肢あり

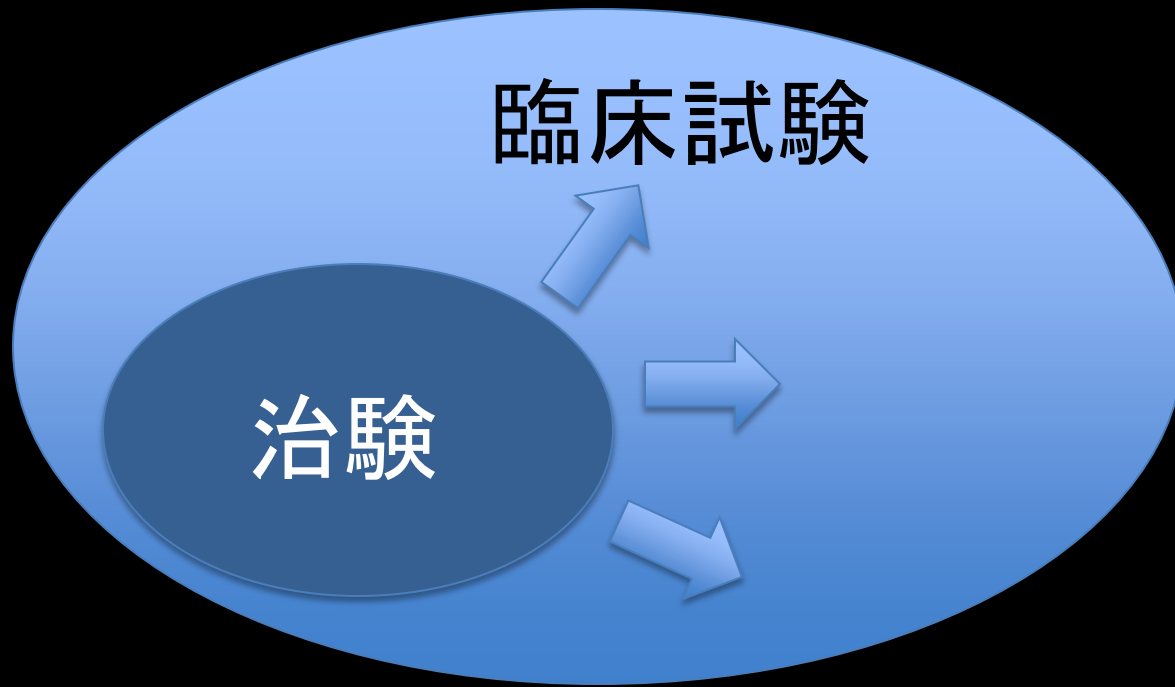
医師主導治験の対象

- 3) 希少疾病用治療薬のために収益性が低く企業が治験を行わない医薬品
- 4) アカデミアで発見・開発されたシーズを臨床に供するためのtranslational research等



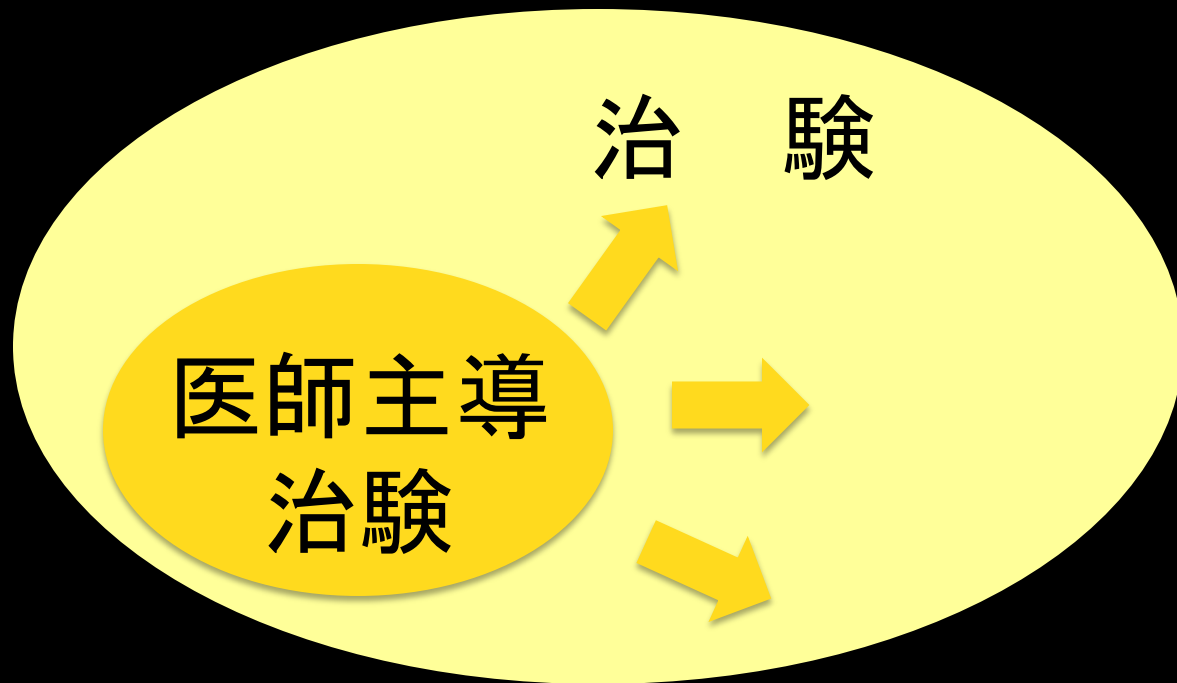
患者の協力, 専門医師のネットワーク
医師主導治験の理想形

革新的医薬品の創出



臨床試験のモデルとしての治験の役割

- プロトコール遵守
- IRB承認
- インフォームドコンセント/文書同意取得



企業治験のモデルとしての医師主導治験

医師主導治験の負荷軽減

- 治験手続きの効率化・迅速化
- 共同IRB利用促進/ネットワーク活用
- サンプルング・モニタリング手法の改善
- 治験関連文書における電磁的記録の活用

革新的医薬品を創出する流れ

審査承認体制の進化

創薬シーズ探索
非臨床試験

企業治験
医師主導治験

市販後
臨床試験

- 治験の効率化
- 臨床研究中核病院の整備
- 人材育成

革新的医薬品を創出するために 求められる医師主導治験

審査承認体制の進化

創薬シーズ探索
非臨床試験

企業治験
医師主導治験

市販後
臨床試験

●創薬支援ネットワーク

医薬基盤研究所, 理化学研究所,
産業技術総合研究所等

アカデミアシーズから候補シーズを選定
探索研究および最適化研究の実施・支援

革新的医薬品を創出するために 求められる医師主導治験

審査承認体制の進化

創薬シーズ探索
非臨床試験

企業治験
医師主導治験

市販後
臨床試験

双方向の情報交換
(できれば近距離で)

Translation of Highly Promising Basic Science Research into Clinical Applications

Contopoulos-Ioannidis DG, et al.
Am J Med 114:477-84, 2003.

1979-1983

Science
Nature
J Clin Invest
J Biol Chem
J Exp Med
Cell

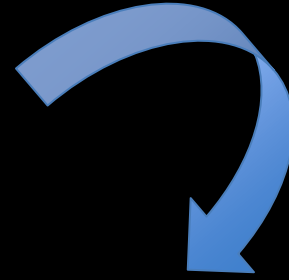
Future clinical therapeutic
or preventive applications
in humans for the studied
technologies



101 articles

25,190 articles

27 promising technologies
had resulted in at least
one published trial



Only five are licensed
for clinical use

Factors Associated with Publication

Having an author affiliated with the
pharmaceutical or biotechnology industry
was associated with an 8- to 10-fold
accelerated process

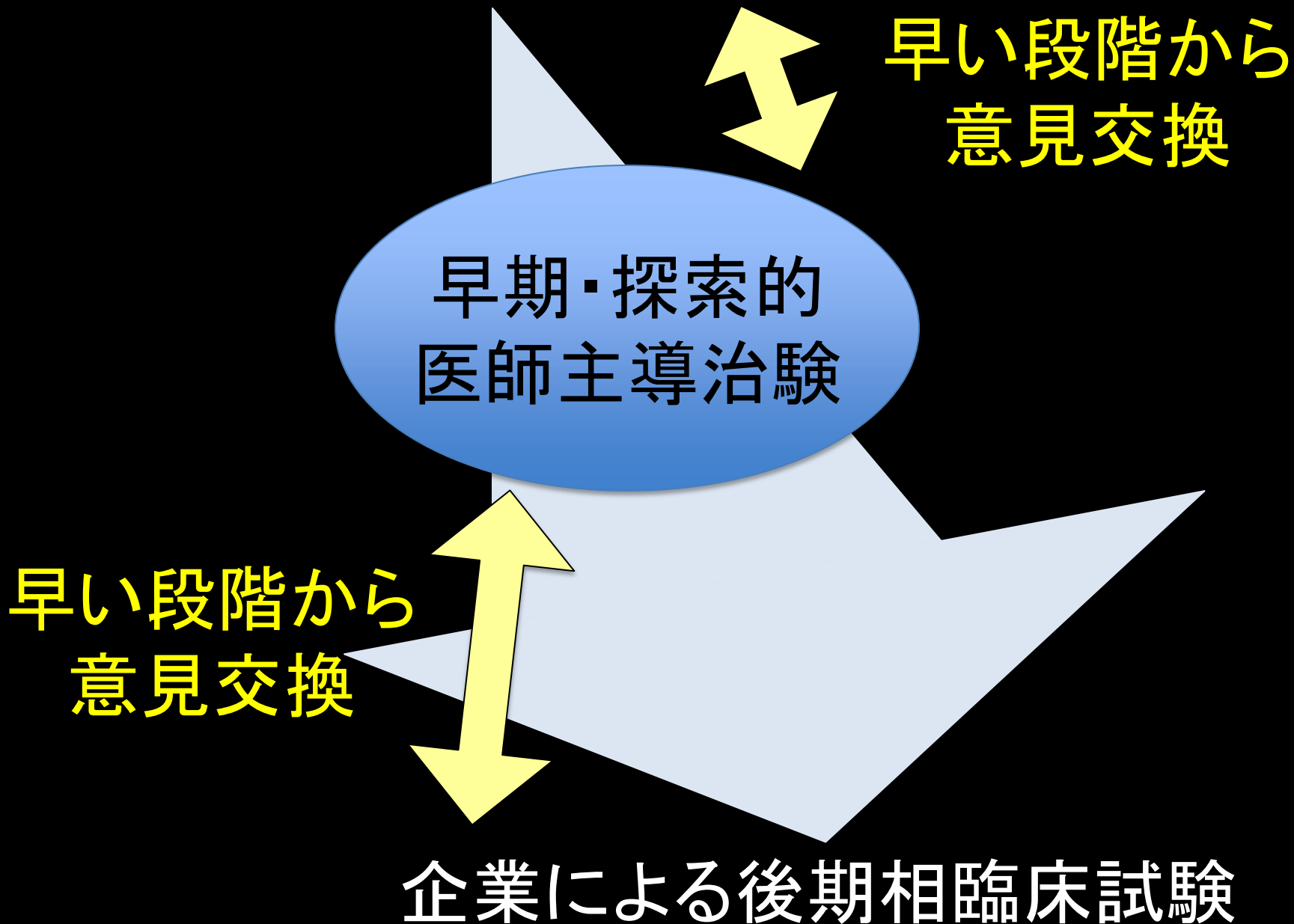
アカデミア発のシーズ

早い段階から
意見交換

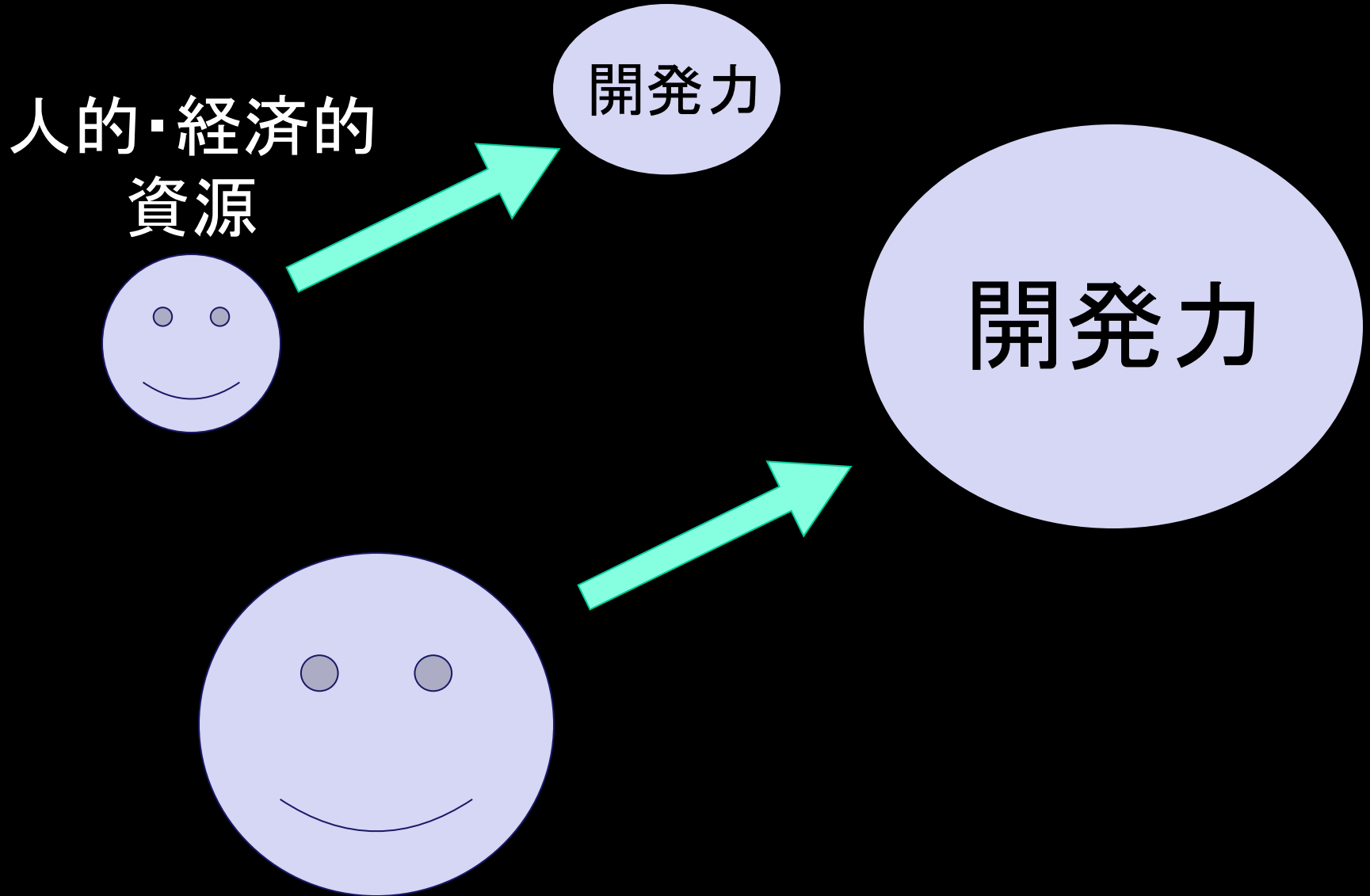
早期・探索的
医師主導治験

早い段階から
意見交換

企業による後期相臨床試験



資源の大小と医薬品開発力



限られた資源を効率的に活用

- ✓ 意味のある臨床研究の推進
- ✓ 被験者を保護する法整備
とIRBの機能強化
- ✓ 医療機関-製薬企業、産-官-学の
真のパートナーシップ構築

革新的医薬品を創出するために 求められる医師主導治験

審査承認体制の進化

創薬シーズ探索
非臨床試験

企業治験
医師主導治験

市販後
臨床試験

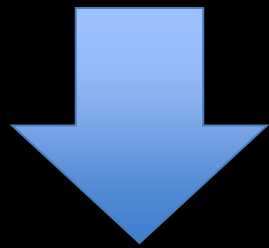


臨床応用の価値や実現可能性の客観的評価
No GoのDecision Makingの重要性

医学研究の倫理の基本原則 ベルモントレポート

ベネフィットとリスクの公平公正な分配

現在私たちが使用する医薬品は
過去に行われた治験の産物



治験・臨床研究を通じ次世代のために
新しい医療を創り、伝える責務を負う