

2009年11月14日

JCPM symposium

自主臨床試験の現状と課題

—大学における臨床研究支援の経験から—



慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター

センター長・教授

佐藤裕史

慶應における自主臨床研究・治験の総数(新規+継続中)

(1) 治験総数

年	2004	2005	2006	2007	2008
総数	119	120	122	126	117

(2) 自主臨床研究総数

年	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
総数	74	142	167	196	170	187	215

- 治験総数は横ばい(内容は変化)
- 自主臨床研究は急増し、倫理審査、支援が追い付かない状態

クリニカルリサーチセンター(CCR)

- 臨床研究実施基盤整備事業により2006年に設立
- 医師9名, data manager1名, CRC6名を常勤で確保
- 非常勤:事務, 薬事顧問, 生物統計家
- 主な機能



1. 医師に対する臨床研究教育研修

- 臨床研究講習会:年二回開催, これまでに600名が受講(学内外の医師, 企業の開発担当者, PMDA新人など)
- 生物統計入門

2. 医師の自主研究への支援(後述)

3. 製薬企業, CRO, 厚労省・経産省・PMDA, 学会などとの連携窓口

CCRによる臨床研究・治験への支援

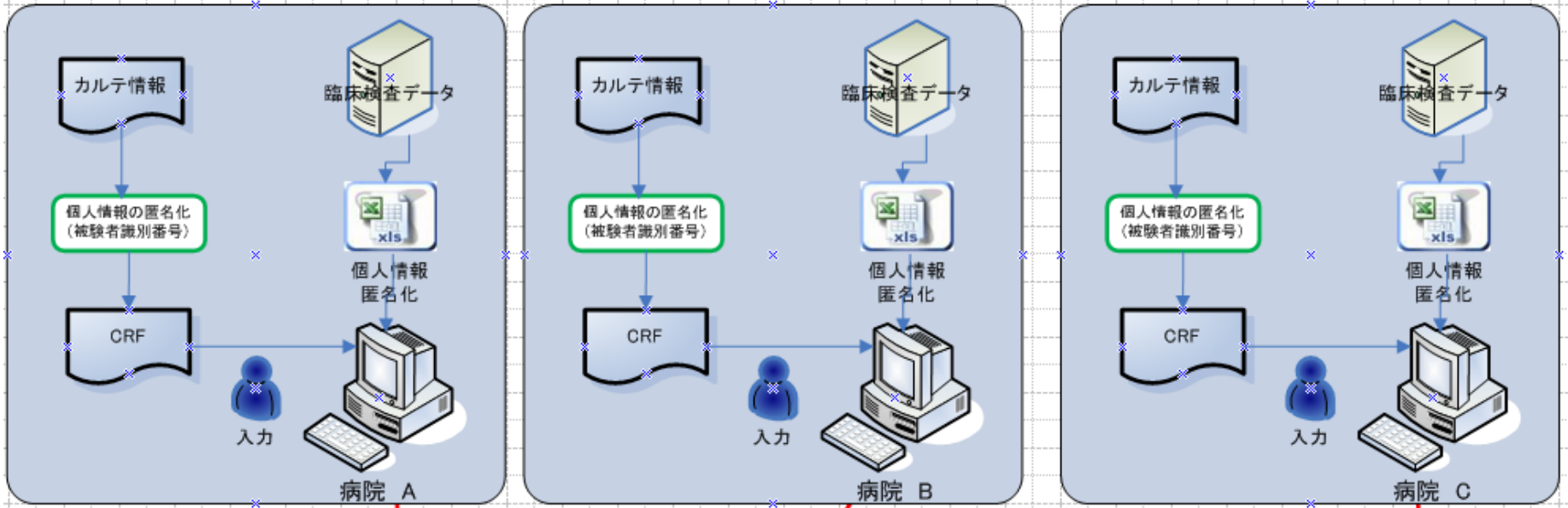
市販後の臨床研究に関して

- ▶ 企業と担当診療科との調整
- ▶ 契約窓口, 学内money flowの管理→利益相反に留意のため
- ▶ Protocol素案作成, 同意説明文書準備
- ▶ 倫理委員会審議の補助
- ▶ CRF作成(web-based system)
- ▶ 試験薬, Matching placebo外注
- ▶ 割り付け, 発送
- ▶ CRC業務
- ▶ 生物統計:症例数設定, 統計解析
- ▶ Data management
- ▶ 自主研究:奨学寄付でなく契約で

治験に関して

- ▶ Feasibility study, enrollment efficiency予測
- ▶ 臨床情報検索 → 候補患者情報, 特定薬剤の使用状況

多施設臨床データの一元管理 (Mebix社と共同)



慶應CCR: Data中央管理



Data server (Mebix社に留置)

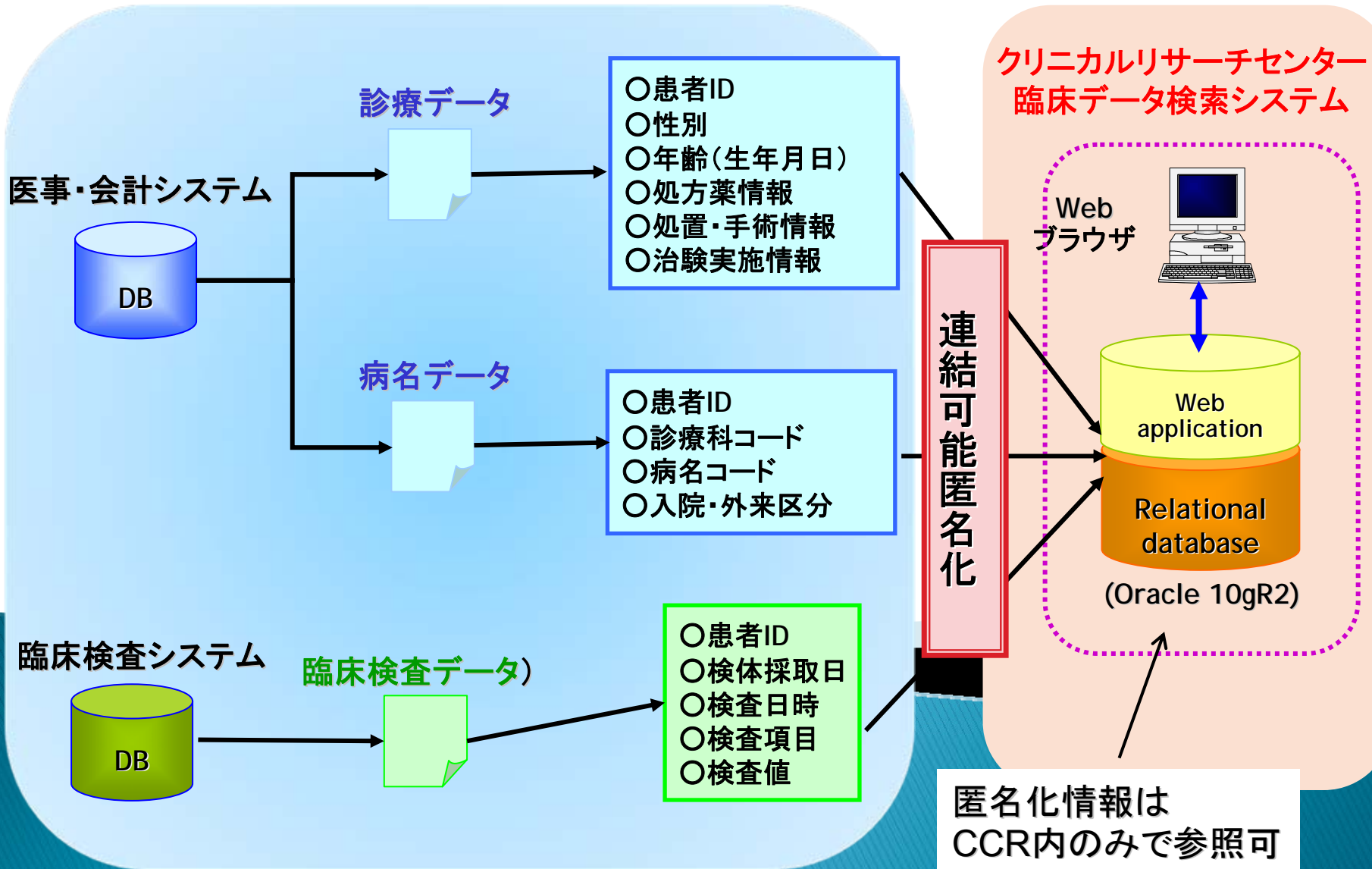
個人情報の匿名化について

入力前にカルテ番号から被験者識別番号に置換し、以後のデータ管理は、被験者識別番号で行います。
医療機関からインターネット回線を通じ、データセンターにアクセスします。なお、その際の通信は、128ビットで暗号化されたSSLとなっています。

臨床データ検索システムの設立(日立と共同)

慶應義塾大学病院

医学部



CCRで支援中の自主臨床研究(2009年6月現在)

- 合計でおよそ20試験を支援中
- 企業の委託臨床研究: 5本
 - 肝疾患の企業委託臨床研究: CRC業務, 症例割付業務
 - 高血圧の自主臨床研究(組入れ予定230例) data management業務
 - 精神療法の効果に関するRCT [予定80例] DM業務
 - 消化管疾患の内視鏡検査に関する多施設共同研究(予定200例) DM業務
 - 消化管疾患の多施設共同予後調査(予定100例) DM業務
 - 婦人科癌化学療法の委託臨床研究: DM業務
 - ELF試験(消化器内科), DM業務, 割付など
 - 骨疾患の薬物療法比較試験, DM業務
 - 膠原病の合併症の予後調査: DM業務
 - 整形外科における歩行訓練の効果検討試験: 割付, DM業務
 - 消化管疾患 自主臨床試験: CRC業務
 - 虚血性心疾患後の合併症調査 CRC業務
 - 国際多施設合同研究(放射線診断)CRC業務
 - 進行膵癌の委託臨床研究 CRC業務
 - 精神科領域の薬物療法比較試験: デザイン支援, 文書準備, DM業務
 - 婦人科腫瘍の診断薬臨床性能試験: CRC業務

慶應における臨床研究・治験の特徴

長所

- 高水準の基礎研究と豊富なseeds
- 基礎研究者, 臨床医ともに国際水準
- 施設・設備面の充実
- 患者層の厚さ

改善点

- 臨床研究・治験に割ける人員, 時間, 費用
 - 症例組入れの効率, 速度に影響
- 研究支援体制の一層の充実
- 全体的な効率よい運営と連携体制

産官学連携の最近の例から

- ▶ 厚労省, 経産省, 業界団体, 企業のinterfaceとして学が機能
- ▶ 海外HQからのinspection時, 学から日本の現状をinput
- ▶ 企業内諸領域のconflict of interest→調整の場
- ▶ 担当教授に打診する前の準備・approach法, 紹介と同席
 - 仲介作業: 契約形態, 金額, money flow, operationの細部, 中止, 変更, 他施設との競合, authorship. . .
- ▶ 企業委託translational research(英米→日→中の連携)

3年間を振り返って(1)特色

大学病院の特性や外来患者数を反映して、下記の特色がみられる。

- 稀少疾患, oncologyなど難易度の高い治験の依頼が目立つ
- Network活動: 国際共同治験のdraft protocolを用いて, 医療機関別該当患者数と組入可能例数を見るfeasibility study
→20余施設に調査し, 1週間で9割以上の回答. timeline予測に有用な高精度の情報が迅速に得られた
- 国際性と専門性:
 - 国際共同治験で, 国内40施設のcoordinating centre機能を果たし, 欧米のcentreと定期的に電話会議を行い, 運営上・医学上の調整を進めた.
 - 米Minnesota大と協力し, 臨床研究教育用e-learningを共同開発し, 合同seminarを開催
- 教育活動: 年2回の臨床研究講習会

3年間を振り返って(2) 自主臨床試験

- 自主臨床研究が著しく活発
 - 倫理委員会申請は増加の一途
- 審査前のpre-reviewの徹底: 基本的事項のon the job training
- 倫理委員会審査のdouble track化
 - 侵襲性の少ないもの, 後方視的研究→簡易審査
 - 介入試験→本審査
 - 緊急性の高い医療計画→迅速持ち回り審査
- 倫理委員会のfaculty development
 - Minnesota大学によるseminar(2009, 2010), e-learning system(2009)
 - Cambridge大学医学部倫理委員会との連携

3年間を振り返って(3)今後の改善点と方向性

1) 治験のTimelineにおける律速要因の分析と改善

- 依頼～IRB承認の期間
 - 手続きの短縮化によって大幅に短縮
 - 依頼者, 担当者によって著しい差
- 契約～治験薬搬入遅れの要因
 - 治験薬の不具合による搬入延期
 - 営業目的の治験契約(研究開発側は慶應での組入に著しく消極的)

2) 治験内容の特化

- 難治疾患, 重症疾患, 稀少疾患, oncology, 国際共同治験

3) 自主臨床研究への支援の拡大

- 国際的水準の医師, 診療, 海外との連携体制, 豊富な基礎のseedsを活用

自主臨床試験の運営上の留意点

(1) 科学的側面

- 研究計画の臨床的意義, 妥当性
- 計画の臨床試験としてのデザイン・症例数設定・組入除外基準などの妥当性

(2) 倫理的側面

- 被験者の利益・不利益への配慮, 研究の侵襲性

(3) 実務上の諸問題

- 支援者のmanpowerの確保
- 医師の時間の確保
- 薬事・規制上の配慮
- 研究資金の問題
 - 奨学寄付金: 「研究者＝処方者」に対する寄付の著しい利益相反⇔企業内における利益相反(営業部門・研究開発部門)
 - 契約による委託研究: 契約に関するknowhow, 法務, 知的財産権, authorship, 有害事象取扱など

Lancet 発表6年後の論文掲載取り消し

Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial(Lancet 2003; 361: 117-124)

The Lancet, 374, 9697, 1226, 10 October 2009

The Editors of The Lancet

The investigation committee questioned the lead author, and examined the original medical records of his patients. They concluded that contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Gen Gen-Do Kimitsu Hospital. Also, contrary to the statement on patients' consent, Dr Nakao reposted that he had received verbal consent from patients shortly after the start of the study and written consent only during the study. The involvement of a statistician could not be verified. The committee concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Nakao knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was compared with the data provided by Dr Nakao. The committee concluded that it was unable to prove the authenticity of the data. The conclusions of this thorough investigation mean that the paper must be retracted from the published record.