

アカデミアの臨床研究が 担うべき将来像

医薬品医療機器総合機構(PMDA)

理事長

藤原康弘

本日の話題

- 1. 臨床試験は、なかなか大変**
- 2. 臨床試験の成功には
生物統計家が必須
私がやった臨床試験を例に**
- 3. 臨床試験の意義と方法論を
医学教育でしっかり教え、
生物統計家の飛躍的育成が必要**

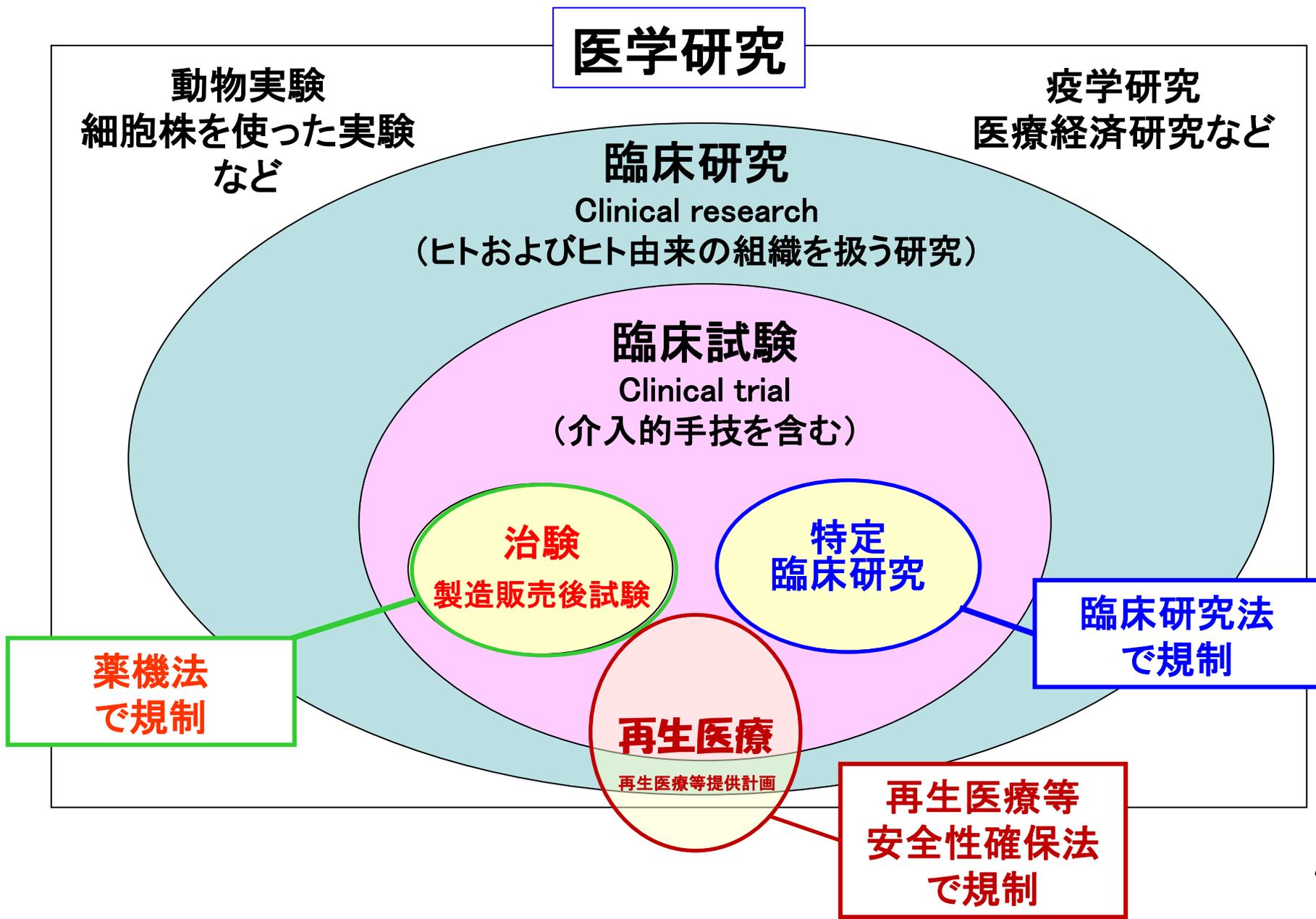
本日の話題

1. 臨床試験は、なかなか大変

**2. 臨床試験の成功には
生物統計家が必須
私がやった臨床試験を例に**

**3. 臨床試験の意義と方法論を
医学教育でしっかり教え、
生物統計家の飛躍的育成が必要**

臨床試験、治験、特定臨床研究、再生医療研究



稀少疾患・難病を巡るFIH等の
早期開発臨床研究、
集学的治療など、企業からの支援の期待できない
臨床研究領域は多数ある

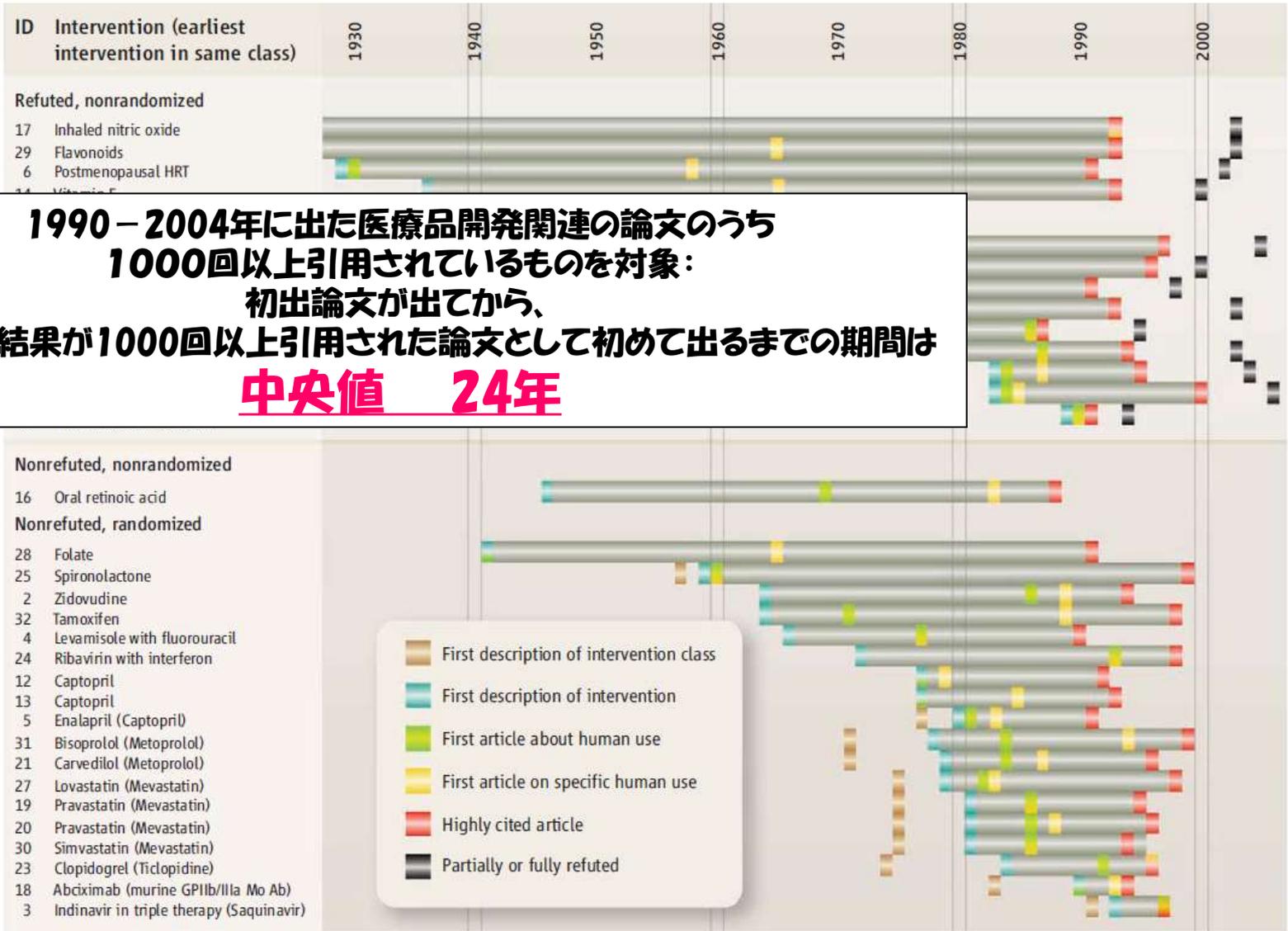
- 臨床試験(前向き型介入研究)
- 企業主導(主に承認申請目的)の臨床試験
(日本では **治験** (薬事法で定義される)と呼称される)

Life Cycle of Translational Research for Medical Interventions

Despina G. Contopoulos-Ioannidis,¹ George A. Alexiou,² Theodore C. Gouvas,² John P. A. Ioannidis^{2,3,4*}

Science 321:1298–1299, 2008(Sep 5)

long road, and even this is not the end of the journey.

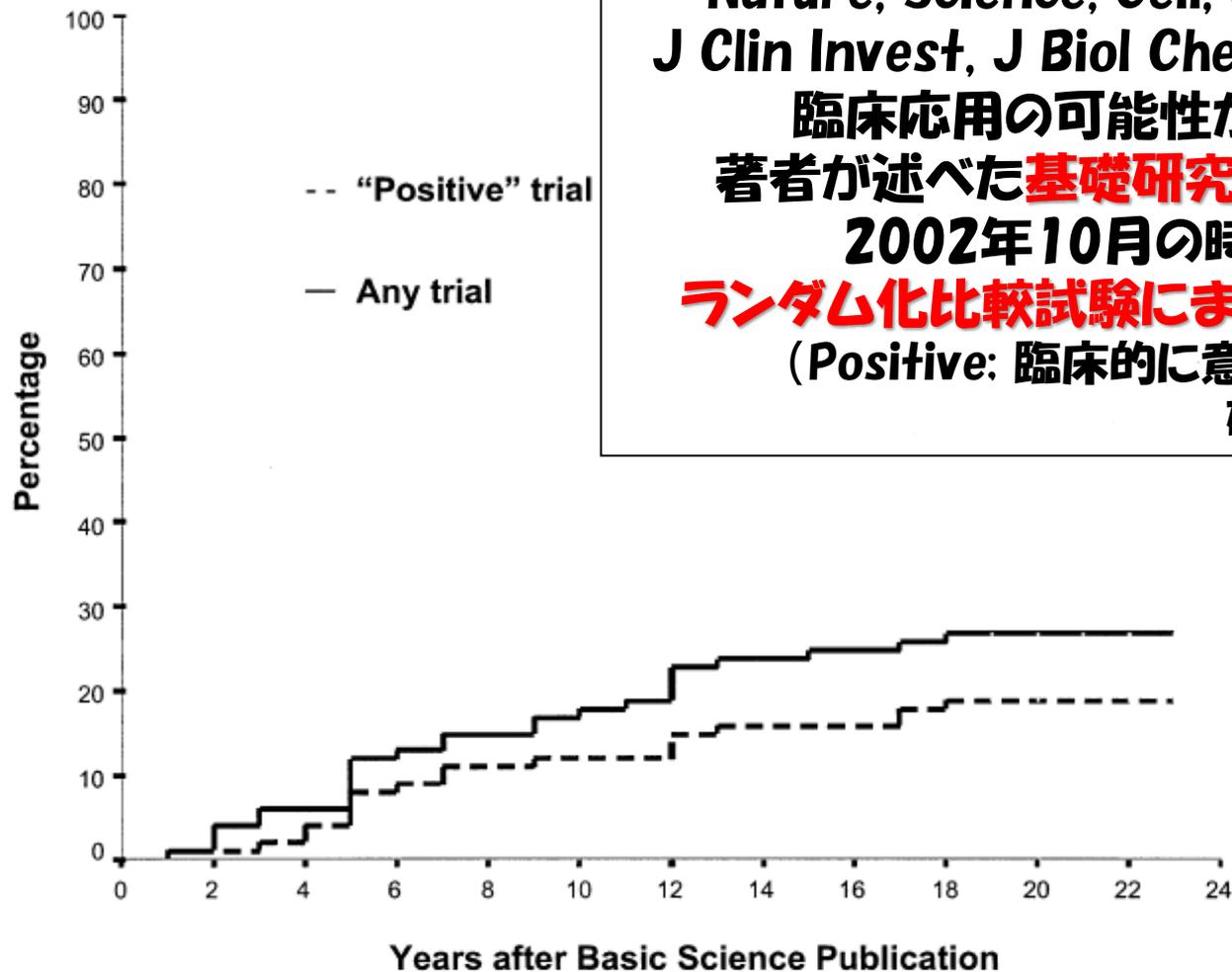


1990–2004年に出た医療品開発関連の論文のうち
 1000回以上引用されているものを対象：
 初出論文が出てから、
 臨床試験結果が1000回以上引用された論文として初めて出るまでの期間は
中央値 24年

Translation of Highly Promising Basic Science Research into Clinical Applications

Am J Med 114: 477-484, 2003 (Apr 15)

Despina G. Contopoulos-Ioannidis, MD, Evangelia E. Ntzani, MD, John P. A. Ioannidis, MD



**1979 – 1983年に
Nature, Science, Cell, J Exp Med,
J Clin Invest, J Biol Chem に発表され
臨床応用の可能性が高いと
著者が述べた基礎研究論文のうち
2002年10月の時点で
ランダム化比較試験にまで至ったもの
(Positive: 臨床的に意義ありと
確定したもの)**

Figure 2. Proportion of promising technologies that were evaluated in at least one published randomized controlled trial and at least one published positive trial, by time since the index basic science publication.

開発段階別化合物数と承認取得率 低分子化合物 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2023

製薬協調べ 研究開発委員会メンバーのうち内資系企業の集計（2017～2022年）

	開発段階別化合物数 (5か年累計)		段階移行確率 (5か年累計)
合成化合物	473,388		
前臨床試験開始	178	～前臨床試験開始	1 : 2,659
国内臨床試験開始	50	～臨床試験開始	1 : 9,468
承認取得(自社)	19	～承認取得(自社)	1 : 24,915

- 国内では、約50万化合物を合成して、わずか19個が医薬品として承認。
- 約2万5千分の1の成功確率。

創薬とは、ハイリスク、ハイリターンの世界

https://www.jpma.or.jp/news_room/issue/databook/ja/index.html

製薬企業の新薬開発の研究開発コスト

某社の試算例（国内開発、3000例の場合）

ステージ	症例数	費用(億円)	合計
Target discovery		15	50億円
ヒット～リード	—	20	
前臨床	—	15	
P1	100	2	
P2	900	36 P2a12億 P2b24億	118億円
P3	2,000	80	
NDA	—	3	
合計	3,000		168億円

適応により大きく異なるが、100～300億円 必要

つまり

- 臨床研究の成果・臨床試験成績を踏まえて、日常臨床は変化していく(“EBM”)
- しかし基礎研究成果が臨床研究の結果を踏まえ、日常臨床の変化をもたらすまでには、**膨大な時間**と**莫大なお金**が必要であること

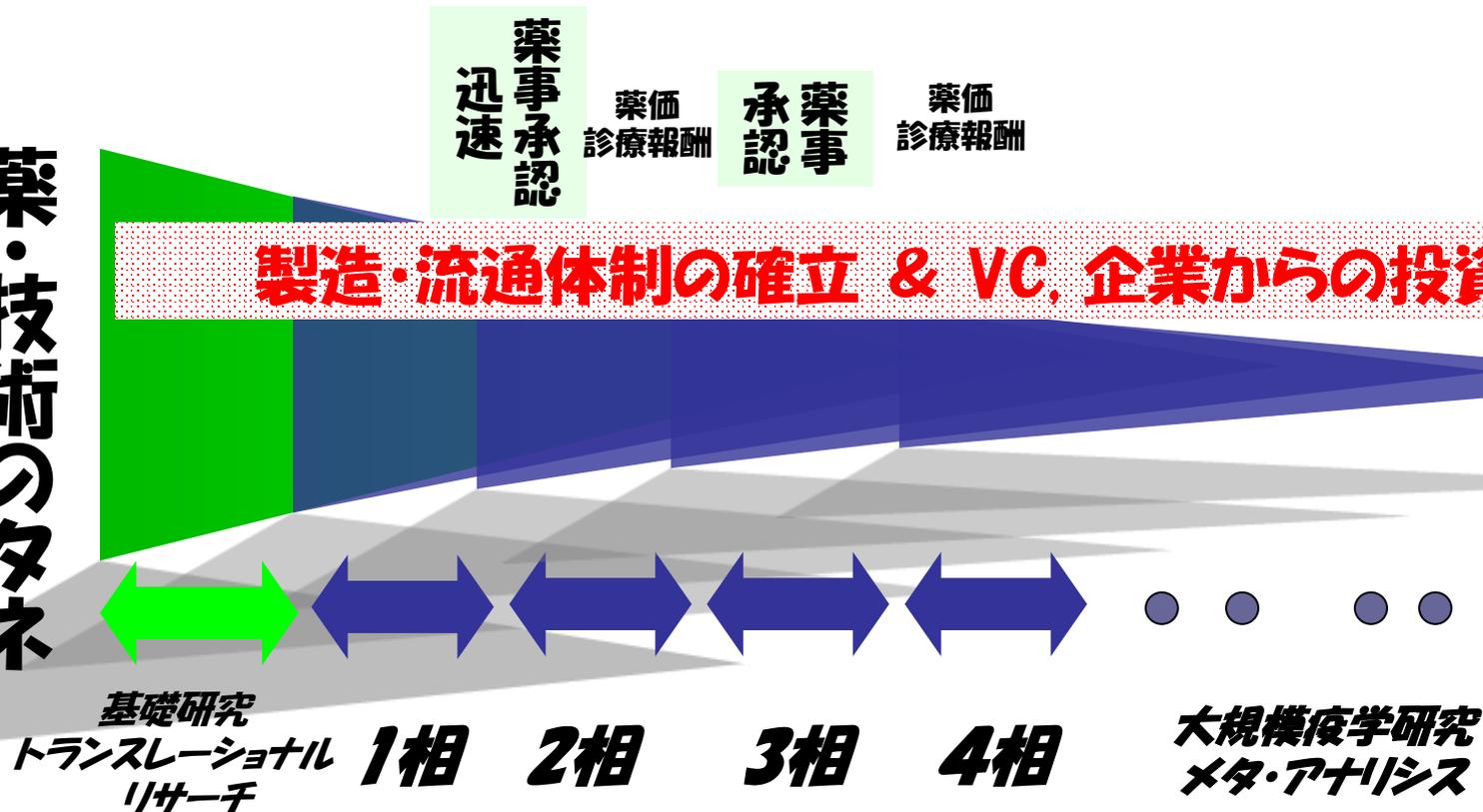
を皆さんには知っておいて欲しい

薬や医療機器が診療で使われるようになるまで

日本の創薬は、あらゆる段階で目詰まりを起こしている

薬・技術のタネ

日常診療



薬機法や治験環境だけに注目していても医療は改善しません
ひろく基礎・臨床研究環境に注目し、
たえまない改善を試みていくことが必要なのです

本日の話題

1. 臨床試験は、なかなか大変

**2. 臨床試験の成功には
生物統計家が必須**
私がやった臨床試験を例に

3. 臨床試験の意義と方法論を
医学教育でしっかり教え、
生物統計家の飛躍的育成が必要

実例1

Trastuzumabの「**術前**補助化学療法」
効能追加**承認**につながった
医師主導治験

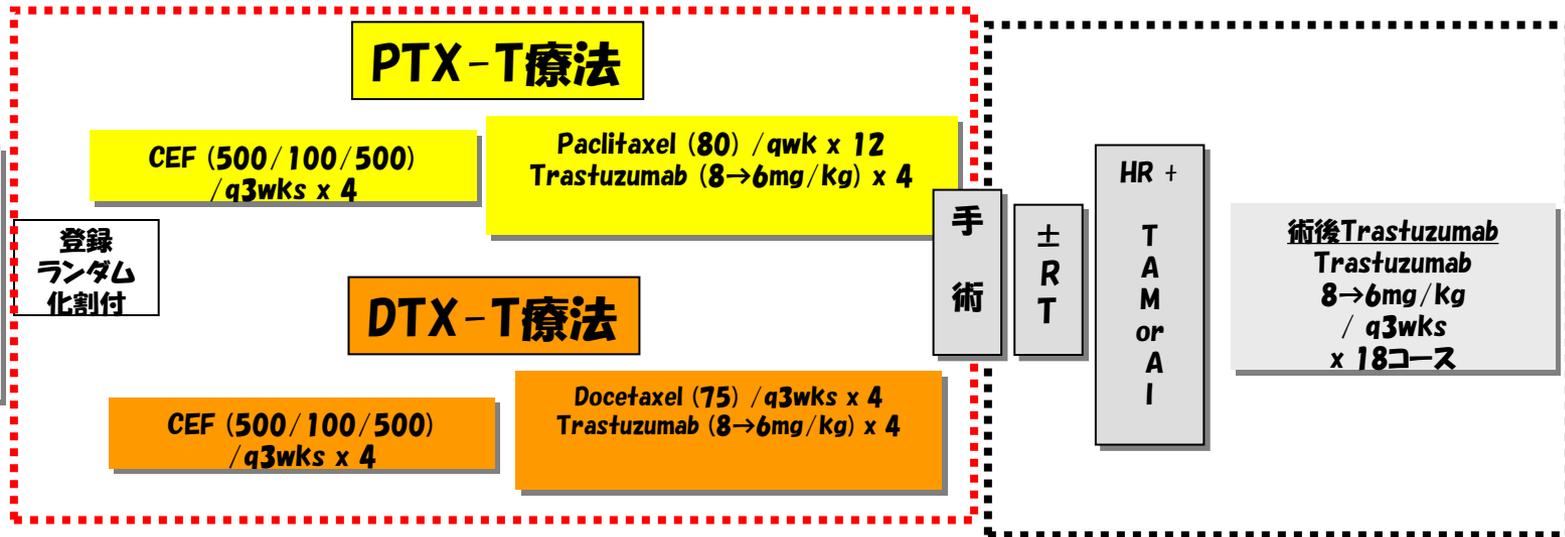
平成18年度～20年度

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

**HER2過剰発現を有する乳癌に対する
術前Trastuzumab化学療法の
ランダム化第II相比較試験**

多施設共同試験 8施設
予定症例数 100例
ランダム化比較試験
予定登録期間 2年
予定総試験期間 3年

HER2過剰発現
乳がん
Stage II / IIIA
18~65才



**プロトコール治療
(試験で行われる)**

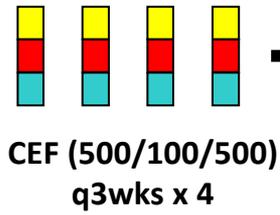
**術後治療
(市販後調査の
対象となる)**

**Randomized Phase II against HER2 positive breast cancer
as neoadjuvant setting (Herceptin®) (April 2006~march 2009)**

History

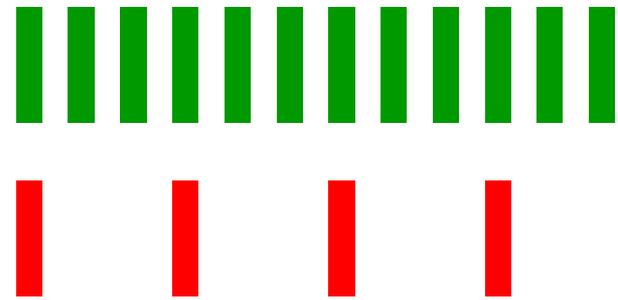
**HER2 posi
BC
Stage II / IIIA
18~65 Age**

R

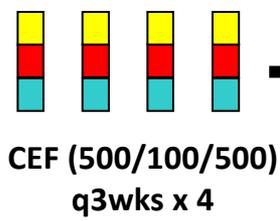


Paclitaxel (80)
qwk x 12

Trastuzumab
(8→6 mg/kg)
q3wks x 4

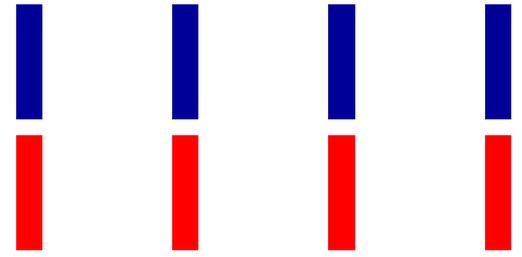


CEF → weekly Paclitaxel / Trastuzumab



Docetaxel (75)
q3wks x 4

Trastuzumab
(8→6 mg/kg)
q3wks x 4

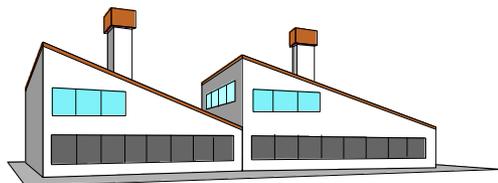


CEF → triweekly Docetaxel/ Trastuzumab

Primary endpoint: pCR

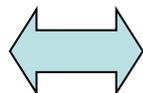
**O
P
E**

実施体制



治験薬提供者
(中外製薬)

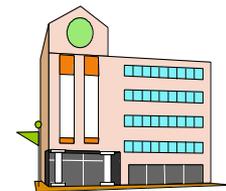
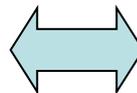
治験薬・安全性情報の提供
監査



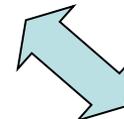
オペレーション部門



国立がんセンター
治験調整事務局
治験薬発送
治験届けの手続き
副作用情報の取扱い



北里研究所
データマネジメント



治験支援サイト

モニタリング担当者
(ナイツィックス)

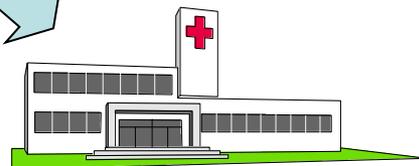
効果安全性評価委員会
(3名)

総括報告書作成者
(未定)

病理診断パネル
(3名)

**厚生労働
科学研究費**

資金



治験実施施設
(8施設)

実施サイト

実施医療機関

8医療機関

- **千葉県がんセンター** 乳腺外科
- **聖路加国際病院** 乳腺外科
- **神奈川県立がんセンター** 乳腺外科
- **東海大学医学部** 外科系 乳腺・内分泌外科
- **愛知県がんセンター中央病院** 乳腺科部
- **国立病院機構 大阪医療センター** 外科
- **国立病院機構 四国がんセンター** 乳腺科
- **国立がんセンター中央病院** 乳腺外科、乳腺・腫瘍内科

Trastuzumab治験の準備期間と内容

17年度(2005)		18年度(2006)					19年度(2007)			
5~6		6	10	11	12	1	3	4	6	7
治験薬提供交渉 計画素案	参加施設決定 計画立案	第一回班	国がん元 第二回班	実施計画 第二回班	IRB承認	治験届①	登録	治験届②	治験届③	治験薬搬入

1年

- ・実施計画書・CRF・IC文書の作成
- ・CROの選定・契約
- ・参加医療機関の医師主導治験体制整備
- ・安全性情報取り扱いの体制構築

- ・各医療機関でのIRB審査
- ・効安、中央判定委員会等の組織構築

- 治験届②
モニタリング委託業者の届出
- 治験届③
実施医療機関追加

- ・ **モニタリング業務を委託するのに、費用面で困難あり。19年度から委託が可能になったが、それまでは調整事務局が各施設の状況を把握。**
- ・ **モニタリング業務委託機関の届出および提供治験薬バイアルの変更(第2回届出)、医療機関の追加(第3回届出)により治験届を3回提出した。**

Trastuzumab 医師主導治験の経費

2006年度 治験開始のための調整管理費用: **2,000万円**
(CRF作成やデータマネジメントなどの委託費1,000万を含む)

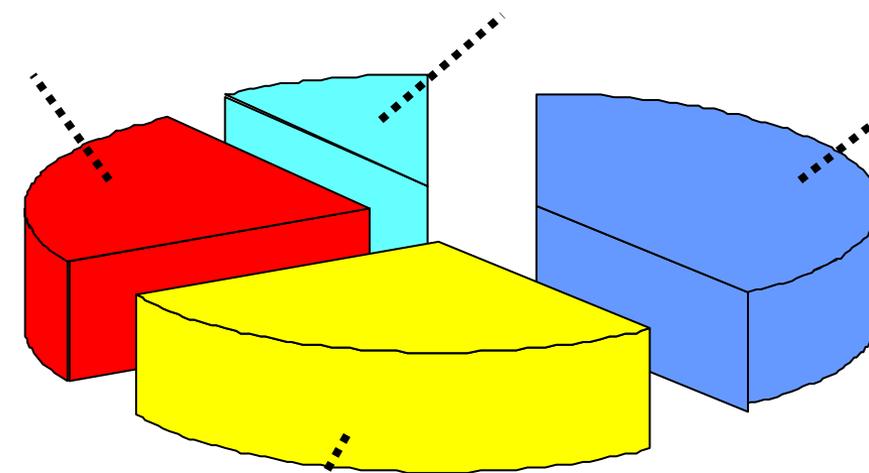
2007年度 治験の実施: **9,100万円**

2008年度 治験の実施: **8,000万円**

治験参加施設
における必要経費
1施設あたり
200~400万円

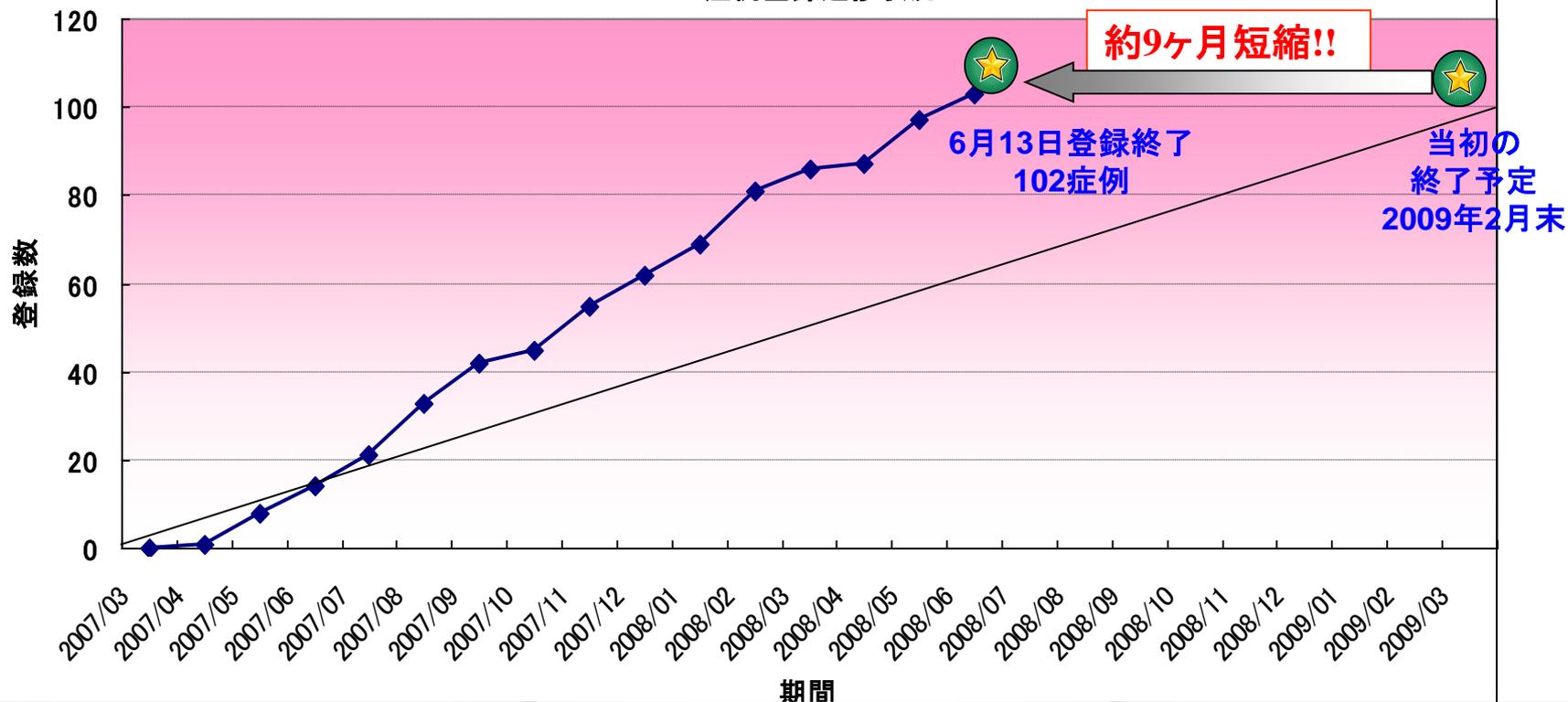
治験調整業務に関する経費
(安全性情報、治験届を含む)

モニタリング



データマネジメント

Trastuzumab 症例登録進捗状況



そして論文発表は2012年1月

Original Study

Randomized Phase II Study of Primary Systemic Chemotherapy and Trastuzumab for Operable HER2 Positive Breast Cancer

Seigo Nakamura,^{1,2} Masashi Ando,³ Norikazu Masuda,⁴ Kenjiro Aogi,⁵
Hiroyo Ino,⁶ Hiroji Iwata,⁷ Yutaka Tokuda,⁸ Naohito Yamamoto,⁹ Hiroi Kasai,³
Masahiko Takeuchi,¹⁰ Hitoshi Tsuda,³ Futoshi Akiyama,¹¹ Masafumi Kurosumi,¹²
Yasuhiro Fujiwara³

Abstract

Primary systemic therapy for patients with HER2⁺ (human epidermal growth factor receptor 2 positive) breast cancer may be improved by adding trastuzumab to chemotherapy. This randomized phase II trial compared 2 chemotherapy regimens comprising FEC (5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide), trastuzumab and either PH (paclitaxel) or DH (docetaxel) in 102 patients. FEC-PH and FEC-DH achieved high pathologic complete response rates. Breast conserving surgery was possible in more patients in the paclitaxel arm.

Background: In primary systemic therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2⁺) breast cancer, improvements in pathologic complete response (pCR) rate have been achieved by administering trastuzumab. **Patients and Methods:** Patients with stage II or IIIA HER2⁺ operable breast cancer were randomly assigned to receive four 3-weekly cycles of FEC (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) followed by 4 cycles of 3-weekly trastuzumab (8 mg/kg week 1 and then 6 mg/kg) with either 12 weekly doses of paclitaxel 80 mg/m² (FEC-PH) or 4 cycles of 3-weekly docetaxel 75 mg/m² (FEC-DH).

Results: Between March 2007 and June 2008, 102 patients were enrolled. Forty-nine patients receiving FEC-PH and 47 receiving FEC-DH were assessable for efficacy and safety. Eighty-four patients completed treatment and underwent surgery. There was no significant difference in the pCR rate between the 2 groups (46.9% [95% CI, 33.7%-60.6%] with FEC-PH vs. 42.6% [95% CI, 29.5%-56.8%] with FEC-DH; $P = .67$). Analysis by hormone receptor (HR) status showed pCR rates of 54.2% (32/59) in HR⁻ tumors and 29.7% (11/37) in HR⁺ tumors ($P = .02$). Among HR⁻ tumors, the pCR rates were 65.4% and 45.5% in patients treated with FEC-PH and FEC-DH, respectively ($P = .13$).

Conclusions: There was no significant difference in pCR rate between FEC-PH and FEC-DH. Both regimens achieved higher pCR rates in HR⁻ than HR⁺ breast cancer, and there was a trend toward higher pCR in HR⁻ tumors with FEC-PH compared with FEC-DH. Further investigation is warranted to explore the relationship between efficacy and HR status.

Clinical Breast Cancer, Vol. 12, No. 1, 49-56 © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Breast cancer, HER2, Primary systemic therapy, Trastuzumab

平成23年(2011年)4月18日

第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料 5 - 6

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書(案)

トラスツズマブ(遺伝子組換え)

HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：トラスツズマブ(遺伝子組換え)	
	販売名：ハーセプチン注射用 60、同 150	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	有限責任中間法人日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
	用法・用量	通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg(体重)を、2回目以降は6 mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。
	効能・効果及び	

平成23年(2011年)4月28日 薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会:事前評価



2011年4月28日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

医薬食品局

○日時 平成23年4月28日(木)

○場所 厚生労働省 専用第12会議室

○出席者

出席委員(15名):五十音順 敬省略

新井洋由、奥田真弘、菊池嘉、清田浩、

黒木由美子、佐藤俊哉、清水秀行、鈴木邦彦、

田村友秀、○土屋友房、中島恵美、濱口功、

前崎繁文、山口照英、◎吉田茂昭

(注)◎部会長 ○部会長代理

他参考人2名

平成23年(2011年)4月28日(医薬品第二部会と同日) 承認前ではあるが、事前評価終了として、保険償還可能となる

保医発0428第5号
平成23年4月28日

地方厚生(支)局医療課長
都道府県民生主管部(局)
国民健康保険主管課(部)長
都道府県後期高齢者医療主管部(局)
後期高齢者医療主管課(部)長 } 殿

厚生労働省保険局医療課長



公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて

本年4月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、別添1の5成分14品目の適応外使用に係る公知申請についての事前評価が行われた結果、当該品目について公知申請を行っても差し支えないとの結論が得られたところです(別添2:平成23年4月28日付け薬食審査発0428第3号・薬食安発0428第1号)。

これを踏まえ、別添1の5成分14品目について、今般追加される予定である効能・効果及び用法・用量において、本日より保険適用を可能とすることといたしましたので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いいたします。

平成23年(2011年)5月9日 承認申請(“公知申請”)

中外製薬株式会社

広報IR部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

TEL: (03) 3273-0881

FAX: (03) 3281-6607

E-mail: pr@chugai-pharm.co.jp

URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp>



2011年5月9日

各 位

抗悪性腫瘍剤「ハーセプチン[®]」 効能・効果および用法・用量の追加について公知申請

中外製薬株式会社 [本社：東京都中央区／社長：永山 治] (以下、中外製薬) は、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として販売を行っている抗悪性腫瘍剤トラスツズマブ (遺伝子組換え) [(販売名『ハーセプチン[®]注射用60、同150』、以下、「ハーセプチン[®]」)] について、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に関する効能・効果追加、および「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与」の用法・用量追加の公知申請を、5月9日に厚生労働省に行いましたのでお知らせいたします。

平成23年(2011年)10月19日

PMDA 審査報告書

審査報告書

平成23年10月19日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ハーセプチン注射用 60、同 150
[一般名]	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成23年5月9日
[剤形・含量]	1バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）を 60mg 又は 150mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年4月28日付薬食審査発0428第8号）に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告書での医師主導治験への言及

が取り纏められた。また、以下の⑤～⑧の内容から本薬のHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「公知申

- ⑤ HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法について、医師主導の海外臨床試験（J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85、Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33、Lancet 2010; 375: 377-84、及びBreast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37）において本薬の1週間1回投与及び3週間1回投与によりpCR率（機構注：病理組織学的完全奏効率）の改善が認められ、一定の有効性が示されていること。なお、結果解釈に注意が必要な点があるものの、医師主導の海外第Ⅲ相試験（NOAH試験）（Lancet 2010; 375: 377-84）では、本薬投与で無病生存期間の延長効果が示されている
- ⑥ 国内外の治療ガイドライン及び教科書において、HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対する本薬を含めたレジメンに関する有効性が記載されていること
- ⑦ 本邦では、医師主導治験（NCC-IDC-003試験）（J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27: 565）や他の臨床試験・研究において、本薬のHER2陽性乳癌に対する本薬1週間1回投与及び3週間1回投与による術前補助化学療法における一定の有効性が示されていること
- ⑧ HER2陽性乳癌に対する本薬による術前補助化学療法の国内外試験で確認された有害事象は、既に本薬の添付文書に記載されている安全性プロファイルと大きな差はなく、管理可能と考えること

平成23年(2011年)10月31日 薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会 “報告事項”



2011年10月31日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

医薬食品局

○日時 平成23年10月31日(月)

○場所 厚生労働省 専用第23会議室

○出席者

出席委員(15名):五十音順 敬省略

新井洋由、庵原俊昭、大槻 マミ太郎、黒木由美子、

佐藤俊哉、清水秀行、田村友秀、○土屋友房、

中島恵美、濱口 功、半田 誠、前崎繁文、

山口照英、◎吉田茂昭

(注) ◎部会長 ○部会長代理

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000023hjk.html>

平成23年(2011年)11月25日 乳癌 術前化学療法[®]の効能追加 承認

 中外製薬

 ロシュグループ

各位

**2005年春に計画立案と
企業との交渉を開始して
6年半かかりました**

抗悪性腫瘍剤「ハーセプチン[®]」

効能・効果および用法・用量の追加承認取得のお知らせ

中外製薬株式会社〔本社：東京都中央区／社長：永山 治〕（以下、中外製薬）は、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として販売を行っている抗悪性腫瘍剤トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔販売名『ハーセプチン[®]注射用60、同150』、以下、「ハーセプチン[®]」〕について、2011年11月25日に厚生労働省より「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に関する効能・効果追加、および「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与」の用法・用量追加に関する承認を取得したことをお知らせいたします。

<http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/ss/news/detail/20111125150000.html>

その翌年、平成24年(2012年)5月 FDAもpCR割合を承認可否の判断に使う ガイダンス案を公表

Guidance for Industry Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact Tatiana Prowell, M.D. at 301-796-2330.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2012
Clinical/Medical

Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer

Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

New drugs for breast cancer have historically been approved first for patients with metastatic disease who have few remaining options for systemic treatment. Approval for an adjuvant indication occurs years later, after large, randomized trials with prolonged follow-up have been conducted in patients with

early-stage disease. Recently, neoadjuvant trials have introduced new drugs preoperatively in patients with localized breast cancer. Such treatment aims to render locally advanced cancers operable, facilitate breast-conserving surgery, and ultimately improve survival. The rate of pathological complete response

— absence of residual invasive cancer on pathological evaluation of resected breast specimens and lymph nodes after preoperative therapy — has been used as the primary end point in many neoadjuvant trials.

Promising investigational drugs should be incorporated into standard treatment for early-stage

2438

N ENGL J MED 366:26 NEJM.ORG JUNE 28, 2012

N Engl J Med June 28, 2012

そして、米国FDAは2013年9月30日 Pertuzumabに術前化学療法追加承認を Accelerated approval で与えた

FDA Approves Neoadjuvant Pertuzumab for Early-Stage Breast Cancer

By The ASCO Post

Posted: 9/30/2013 3:16:14 PM

Last Updated: 9/30/2013 3:16:14 PM

Key Points:

- The FDA approved pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early-stage breast cancer who are at high risk for recurrence,

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) today granted accelerated approval to pertuzumab (Perjeta) in combination with trastuzumab (Herceptin) and docetaxel for patients with early-stage breast cancer in the neoadjuvant setting. Pertuzumab is the first FDA-approved drug for the neoadjuvant treatment of breast cancer.

Pertuzumab was approved in 2012 for the treatment of patients with advanced or late-stage HER2-positive breast cancer.

 Share

 Facebook

 Twitter

 Print



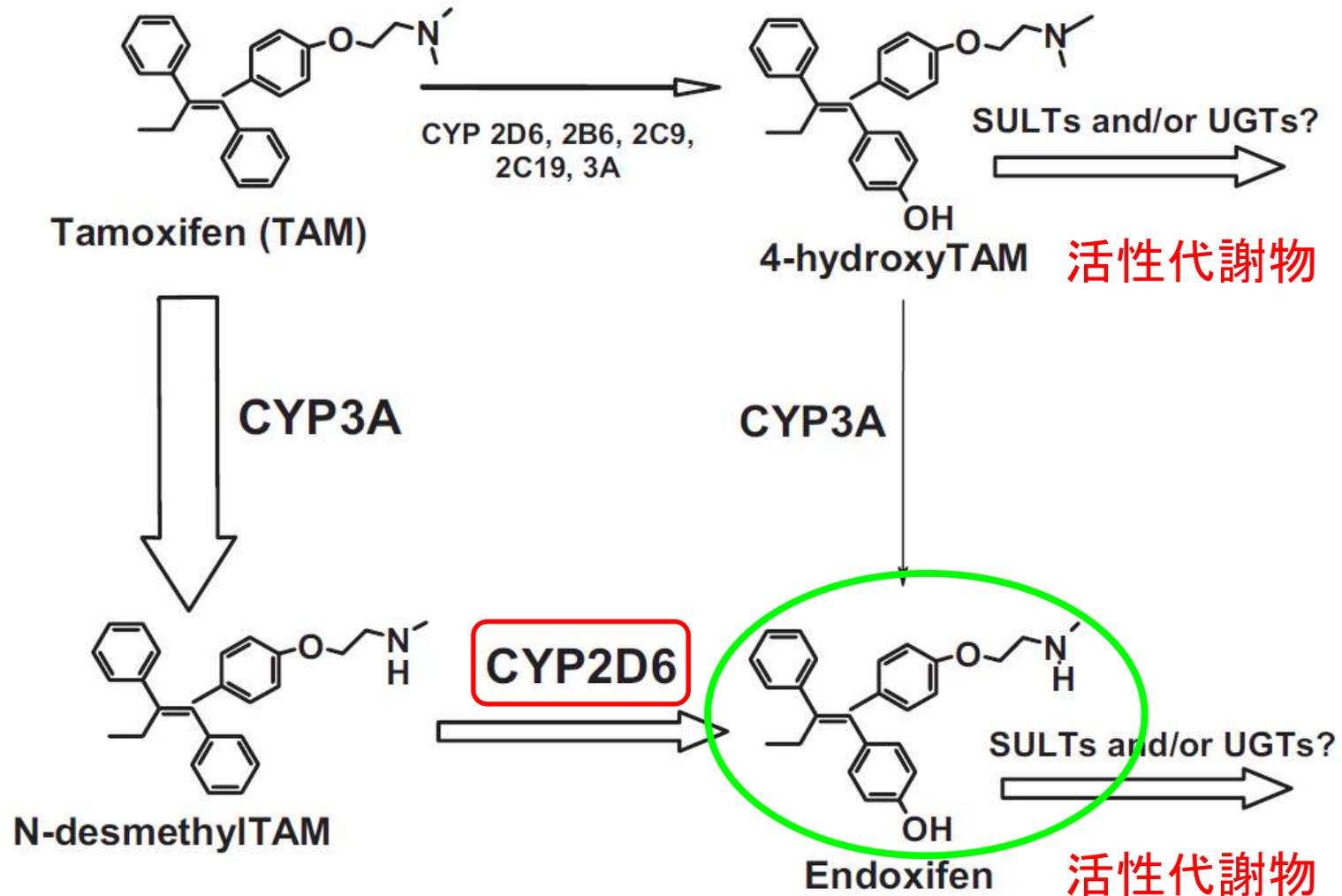
実例2

TARGET試験

【試験の目的】

ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対するタモキシフェン治療におけるCYP2D6遺伝子型に基づく投与量設定の有用性を明らかにする。

タモキシフェンの代謝と活性本体



CYP2D6

- ・ 肝臓でタモキシフェンを活性代謝物にする
- ・ パロキセチン(パキシル)で阻害される
- ・ タモキシフェンの効果とCYP2D6の遺伝子多型の関係は研究がたくさんおこなわれているが、結論は不明*(遺伝子解析試料や保管の問題)
- ・ 人種ごとで遺伝子多型のパターンに差がある

*Flockhart CPT 2006, Lim JCO 2007, Newman CCR 2008, Kiyotani Can Sci 2008, Okishiro Cancer 2009, Toyama JJCO 2009, Schroth JAMA 2009, Rae JNCI 2012, Regan JNCI 2012, Dezentje BCRT 2013.

なぜ日本人ではCYP2D6遺伝子多型が重要か？

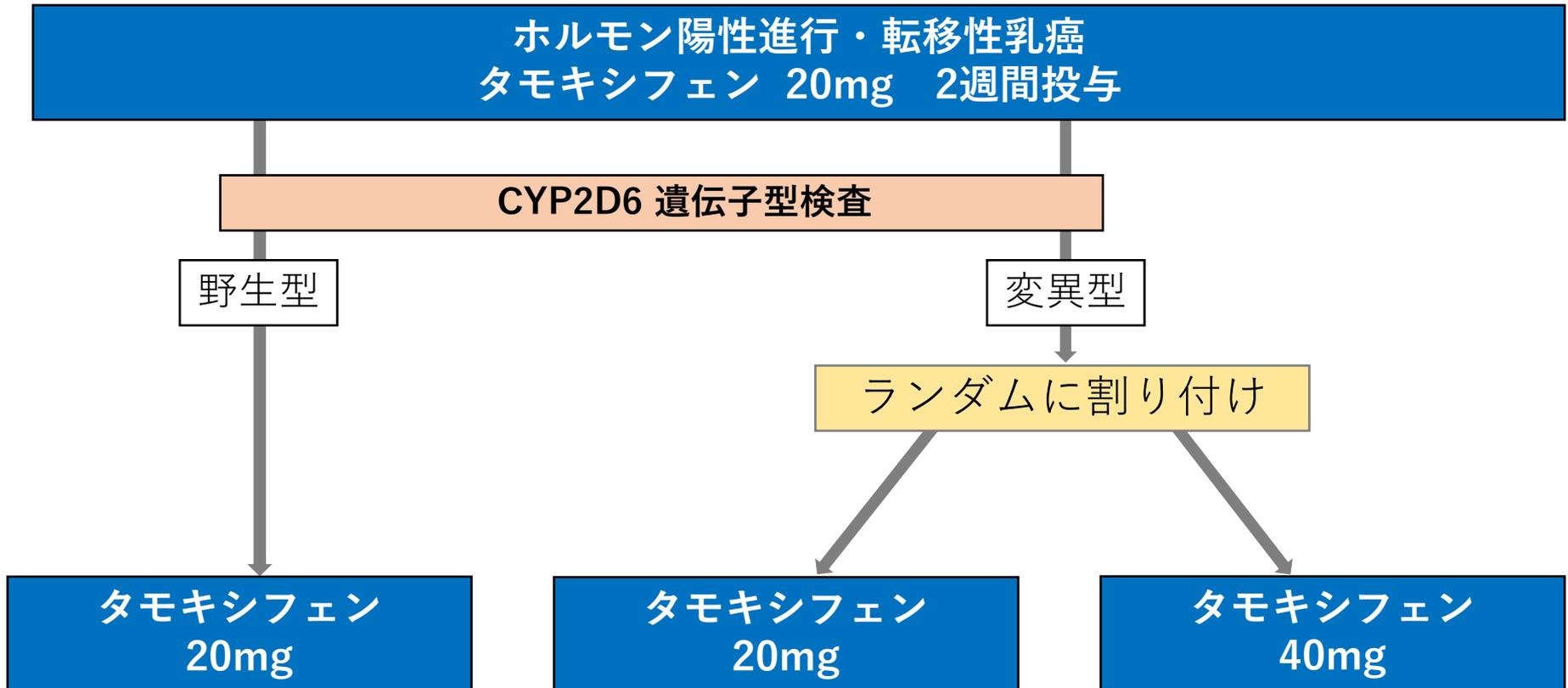
→ 変異のタイプと発現頻度が異なる

- ・ CYP2D6*3, *4, *5: 活性欠損変異
- ・ CYP2D6*10: 活性低下変異
- ・ 白人
 - 60-70% の患者さんは変異なし (wt/wt)
 - 頻度の多い変異 (variant: V) は *4 で12-21%
- ・ 日本人 (アジア)
 - 30-40% の患者さんだけが変異なし (wt/wt)
 - 頻度の多い変異 (variant: V) は *10 で約50%

TARGET-1 Study

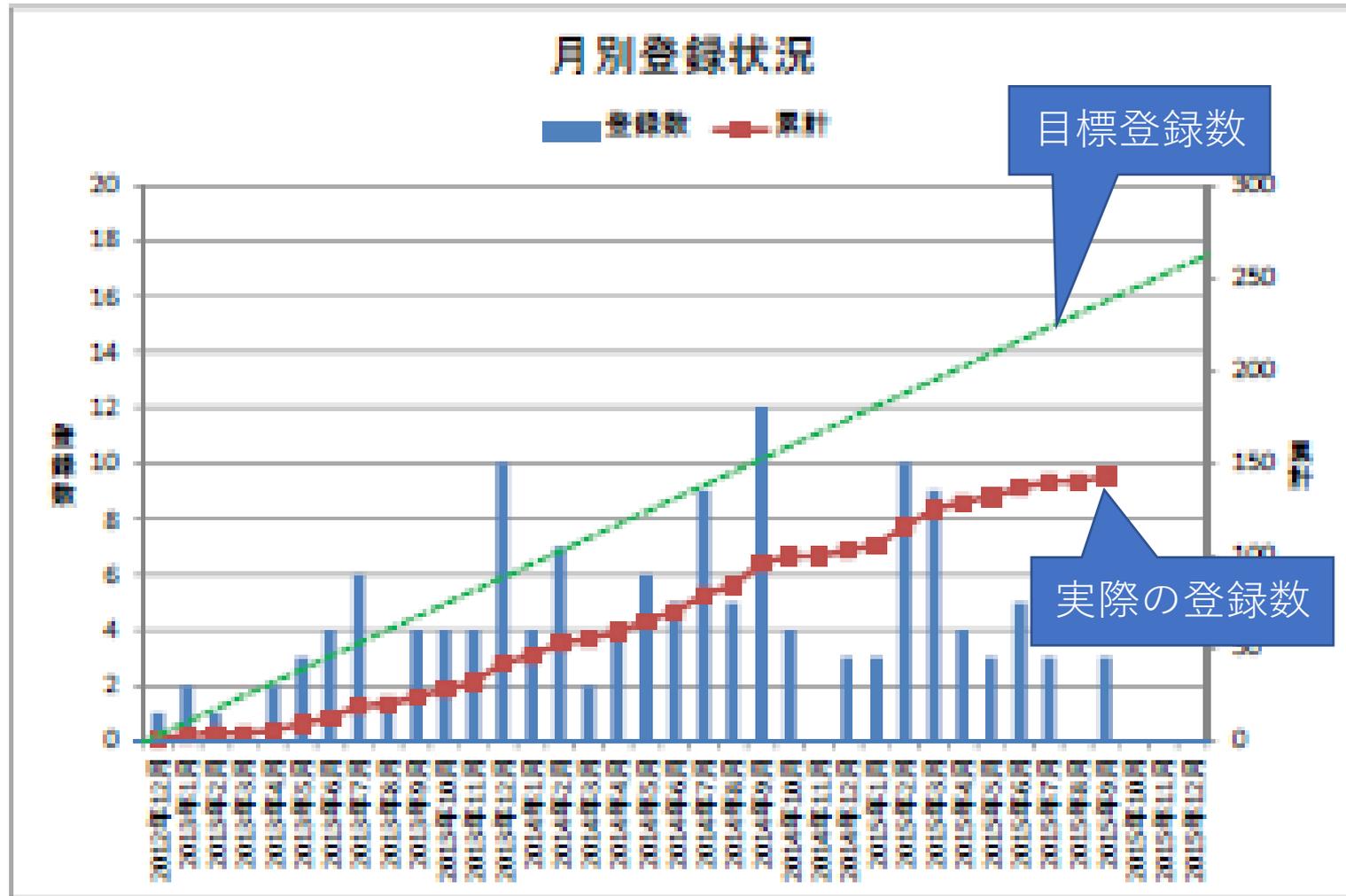
ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対するタモキシフェン治療における *CYP2D6* 遺伝子型に基づく投与量設定の有用性を明らかにする臨床研究。

○試験の概要



長年不明であった、タモキシフェンの効果と *CYP2D6* の遺伝子多型の関係を明らかにする研究

試験開始後



登録数が目標に到達せず、中断の危機

体制の変更

研究体制の変更

- ・ 統括責任者の変更
- ・ CRO（医薬品開発業務受託機関）の選定
- ・ データセンターの設置

新たな研究資金の獲得

- ・ 日本医療研究開発機構(AMED)「革新的がん医療実用化研究事業 – 新規抗がん剤のPK/PD/PGxに基づく適正使用と安全性確保に関する研究 –」（班長 藤原康弘）での新たな研究資金の確保

研究計画の変更

- ・ これまでの症例登録を踏まえた予定登録数の変更
※260例→180例に変更
- ・ 統計学的な変更
※検出力80%以上→70%以上に変更
- ・ 副次的評価項目に無増悪生存期間を追加

新たな計画・体制を整備して臨床研究を継続

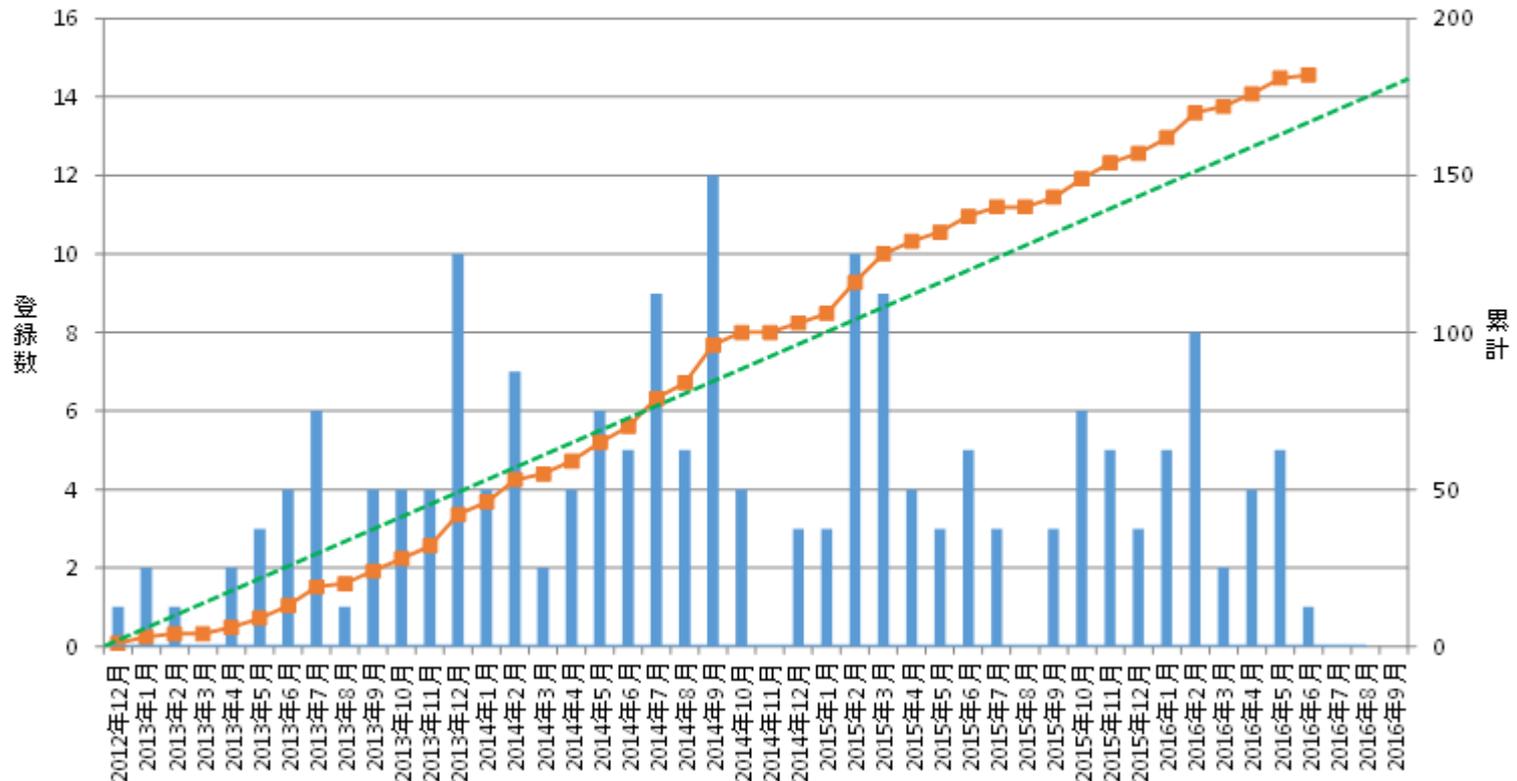
プロトコル改訂後の進捗状況

登録症例数：182（2016年6月9日現在）

ランダム化対象症例数：**135**（解析結果待ちの症例数：1）

月別登録状況

登録数 累計



目標症例数：180（ランダム化対象症例数：**136**）

試験結果

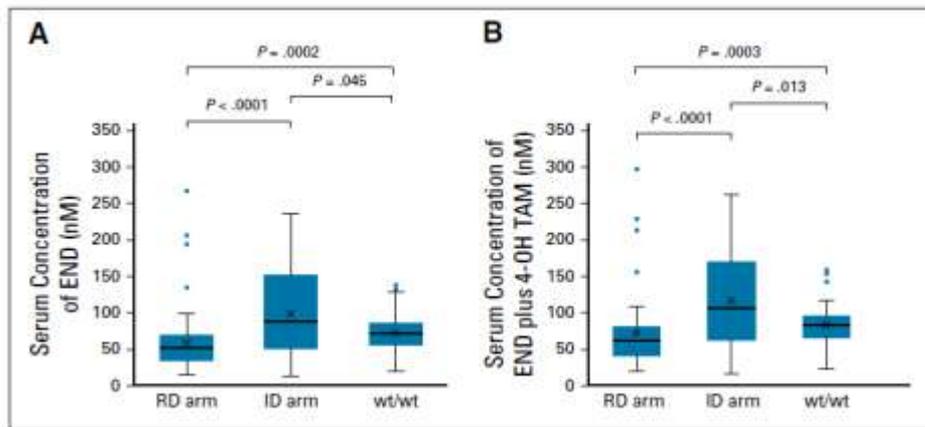


FIG 3. The steady-state serum trough concentrations of (A) Z-endoxifen (END) and (B) the sum of END and Z-4-hydroxytamoxifen (4-OH TAM). ID, increased dose; RD, regular dose; wt, wild type.

試験結果は
Journal of Clinical Oncology
 (癌領域のトップジャーナル)
 に掲載。

J Clin Oncol 38: 558–566,
 2019 (Feb 20)

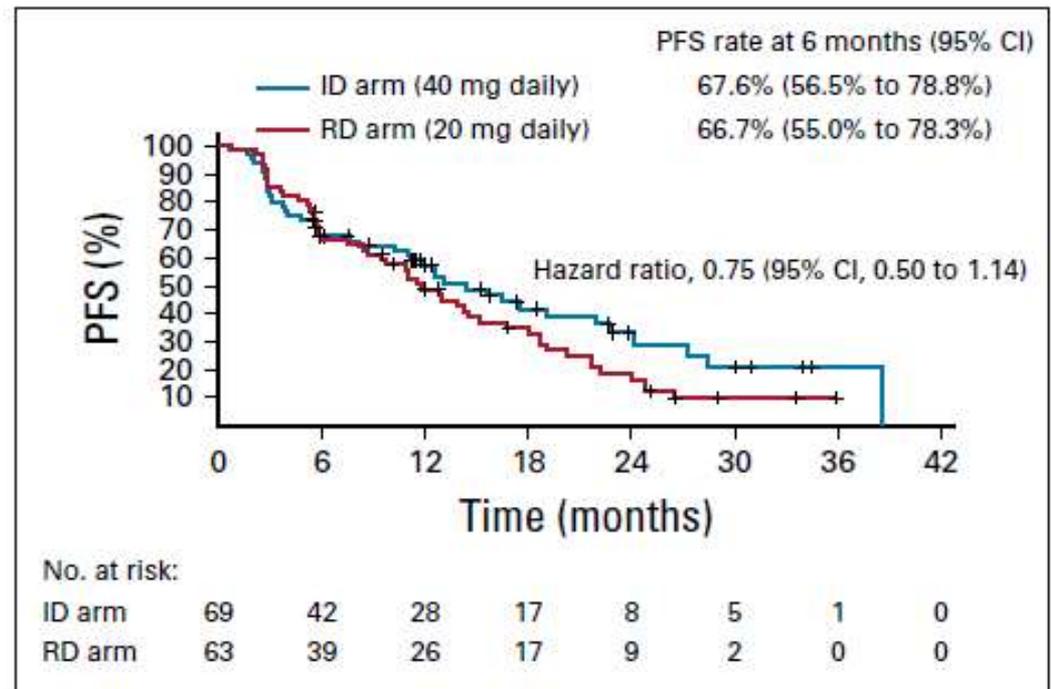


FIG 2. The Kaplan-Meier estimate of progression-free survival (PFS) in randomized arms. ID, increased dose; RD, regular dose.

Editorial J Clin Oncol Feb 20, 2019

editorials

Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer

Daniel F. Hayes, MD¹ and James M. Rae, PhD²

In 1896, Sir George Beatson reported that removal of the ovaries from three young women with locally advanced breast cancer resulted in substantial tumor shrinkage.¹ Beatson's report set the stage for what is arguably the anticancer treatment with the most im-

enzyme, CYP2D6. Pharmacogeneticists have long recognized the variable metabolism of several drugs based on CYP2D6 genotypes, which separate patients into four metabolic phenotypes: poor, intermediate, extensive, and ultrarapid.¹⁰ Nearly 20 years ago, the

original reports

CYP2D6 Genotype–Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study

Kenji Tamura, MD, PhD¹; Chigo K. Inamura, PhD¹; Tohiko Takano, MD¹; Shigehiro Saji, MD, PhD¹; Takahiro Yanai, PhD¹; Ken Yonezumi, MD, PhD¹; Masato Takahashi, MD, PhD²; Junji Tsurutani, MD, PhD²; Reiki Nishizawa, MD, PhD²; Kazuhiko Sato, MD, PhD²; Akira Kikuni, MD²; Naoto T. Ueno, MD, PhD²; Takao Mutohoda, PhD²; Michiaki Koba, MD, PhD¹; Yasuhiro Fujiwara, MD, PhD¹; and Yasuko Tanigawa, PhD²

abstract

PURPOSE In patients taking tamoxifen, the CYP2D6 genotype causes different exposure of active metabolite endoxifen. The objective of this randomized, open-label, multicenter, phase II study was to prospectively evaluate whether CYP2D6 genotype-guided tamoxifen dosing in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer could have an impact on the clinical outcome.

METHODS Patients who needed first-line tamoxifen therapy were enrolled. Based on individual CYP2D6 genotype, patients heterozygous (wild type [wt]/variant [V]) or homozygous (VV) for variant alleles of decreased or no function were randomly assigned to receive tamoxifen at an increased dose (ID arm; 40 mg daily) or regular dose (RD arm; 20 mg daily), and patients homozygous for wild-type alleles (wt/wt) received tamoxifen at 20 mg daily. The primary endpoint was the progression-free survival (PFS) rate at 6 months. The secondary endpoints included PFS and correlation of Z-endoxifen concentration with clinical outcomes.

RESULTS Between December 2012 and July 2016, 186 patients were enrolled in Japan. Of 184 evaluable patients, 136 carried wt/V or V/V (ID arm, 70; RD arm, 66), and 48 carried wt/wt. PFS rates at 6 months were not significantly different between the ID and RD arms (67.6% v 66.7%). The serum trough concentrations of Z-endoxifen in the ID arm were significantly higher than those in the RD arm (median, 89.2 nM v 51.1 nM, $P < .0001$) and were also higher compared with wt/wt patients (72.0 nM, $P = .045$). No significant difference in Z-endoxifen concentrations was observed between patients with disease progression and those who were progression free at 6 months ($P = .43$).

CONCLUSION In patients with CYP2D6-variant alleles, increasing tamoxifen dosing did not achieve a higher PFS rate at 6 months. The CYP2D6 genotype solely cannot explain individual variability in the efficacy of tamoxifen.

J Clin Oncol 38:558-566. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

“The prospective nature of the Tamura et al study provides more high-level evidence that CYP2D6 status does not affect the efficacy of tamoxifen in patients with ER-positive breast cancer.”

臨床研究を実臨床につなげるために

- 研究のアイデア、Clinical questionが重要
- アイデアと同時に、研究の企画と実施の能力のある組織・責任者が必要
- しっかりとした研究予算を、知識と経験とリーダーシップとれる研究者代表者と研究チーム・研究機関へ配分することで、臨床試験の結果を世に出すことができる！



国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

最初はCRC4名の治験管理室からスタート
約10年かかってここまで育ち、各種の臨床試験が可能になりました



私



中央病院の臨床試験支援体制の歴史

①

中央病院の動き

1999年
治験管理室設置
常勤2名(看・薬)
医師付の非常勤研究補助員・
研究所レジデント等の枠組み
でのCRCを一元管理

2000年
常勤CRC(看) 1名増員

2004年
日本初の医師主導治験を主導
(肉腫・イマチニブ)

2005年
治験管理室 ↓
臨床試験支援室に改組
常勤臨床試験支援職2名増員
(調整事務局支援・DM)

1997年

新GCP施行

2002年
2003年
GCP改定
医師による
治験計画届出
が可能に

2004年

2005年



国の動き



中央病院の臨床試験支援体制の歴史 ②

「医療法に基づく
臨床研究中核病院」の
名称の承認

CRC係長（師長）
CRC主任制度の導入

「早期・探索的
臨床試験拠点事業」

・モニター、監査担当者
DM等の強化（常勤）

独立行政法人化

・CRCの常勤化

・専門職俸給表の確立
（年俸制の導入）

臨床試験・治療開発部
常勤CRC5名 増員

治験中核病院指定

・医師主導治験／臨床研究を
自ら企画運営できる機能

厚労科研

「臨床研究基盤整備推進
事業」による体制整備開始

中央病院の動き

国の動き

2008年春から夏
McKinsey&Companyによる
臨床研究体制評価・提言
平成23年（2011年）11月25日
当院主導の医師主導治験結果をもとに
トラスツズマブの乳癌 術前化学療法の
効能追加 承認

2006年 2007年 2008年 2010年 2011年 2014年 2015年

2014年
改正薬事法
新法
再生医療

～2006年
3カ年計画

2007年～2011年
新たな治験活性化5カ年計画

2012年～2016年
臨床研究・治験活性化
5カ年計画2012

本日の話題

1. 臨床試験は、なかなか大変

2. 臨床試験の成功には
生物統計家が必須
私がやった臨床試験を例に

**3. 臨床試験の意義と方法論を
医学教育でしっかり教え、
生物統計家の飛躍的育成が必要**

2024年に結果出て、期待される 臨床試験 一覧と解説

Year in review

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02896-8>

11 clinical trials that will shape medicine in 2024

Check for updates

Nature Medicine asks leading researchers to name their top clinical trial for 2024, from base editing and a vaccine against HIV to artificial intelligence tools for lung cancer and patient triage.

Pharmaceuticals and biotech have continued to lead the field in 2023, with the industry-wide push for tighter regulation of start-up and drugs. With so many trials under way, it is impossible to predict exactly what the biomedical world will deliver in 2024. We asked 11 experts which trials they believe you are likely to have an outsized impact on medicine (table 1).

Base editing for hypercholesterolemia
Key words: Around 1 in every 200 people is born with familial hypercholesterolemia, which makes it one of the most common inherited genetic conditions. The disease is caused by mutations in the PCSK9 gene, which encodes a protein that breaks down receptors for low-density lipoprotein (LDL), a type of cholesterol. Although patients can reduce the risk of cardiovascular disease in this condition, most are unable to achieve age-related cholesterol levels on the medications. The heart is vital in a global first-in-human study of in vivo PCSK9 base editing, and has the potential to demonstrate proof-of-concept for PCSK9-targeted base editing treatment approaches for durability lowering of LDL cholesterol.

Key words: This investigation, in vivo, base editing medicine, designed to be a single-course treatment, that inactivates PCSK9 in the liver to durably decrease disease-driving

LDL cholesterol. The components of VERT-101 are an mRNA that encodes an adeno-base editor, plus a guide RNA, that are packaged within a lipid nanoparticle and are delivered by intravenous infusion. Interim results were presented at the American Heart Association's Scientific Sessions 2023.

Key words: Five patients of Genetic Medicine at Inova Therapeutics, a cardiologist at Brigham and Women's Hospital and clinician at Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

AI for early lung cancer diagnosis
Key words: This study is triaging lung cancer early cases. Although more than three quarters of lung cancers are diagnosed late, at stage 4 or earlier diagnosis at any stage allows better and

treatments that saved many lives worldwide.^{2,4} For example, the RECOVERY trial assessed the effects of multiple generic, repurposed, and new drugs for patients with severe COVID-19.⁵ This trial was established at speed, designed to be practical and accessible for patients and health-care staff (making it a component of clinical care), and made good use of a wide range of routinely collected health-care data.⁶ This practical example of randomisation in the real world produced evidence that was directly relevant to that same real world. As senior US Food and Drug Administration (FDA) officials noted, "streamlining and quality are not opposed".⁷ But the need for efficient randomised trials is not confined to the urgency of a pandemic.⁸ A UK Government-commissioned report on commercial trials in the UK by Lord James O'Shaughnessy published



Nature Medicine Dec, 2023

nature medicine | Volume 29 | December 2023 | 2064–2068 | 2064

優れた臨床試験の実施の必要性を、 日本以外の各国はしっかり認識し、 振興することを謳っている

臨床試験振興をかけ声倒れに終わらせるな

Accelerating clinical trials: time to turn words into action

As countries begin to navigate a post-pandemic world and health systems struggle to deal with the burden of disease affecting the populations they serve, high-quality randomised clinical trials are more essential than ever to ensure that the limited resources available are used most efficiently to deliver effective health interventions. Randomised clinical trials provide a sound method to understand whether, how well, and for whom health interventions are effective. The evidence such trials generate informs regulatory licensing, health-care policy, and individual clinical care.

The COVID-19 pandemic highlighted the challenge. Some so-called treatments were widely deployed amid much hype and many small, low-quality trials were started.¹ Meanwhile, a few large randomised trials succeeded in delivering results for vaccines and

treatments that saved many lives worldwide.^{2,4} For example, the RECOVERY trial assessed the effects of multiple generic, repurposed, and new drugs for patients with severe COVID-19.⁵ This trial was established at speed, designed to be practical and accessible for patients and health-care staff (making it a component of clinical care), and made good use of a wide range of routinely collected health-care data.⁶ This practical example of randomisation in the real world produced evidence that was directly relevant to that same real world. As senior US Food and Drug Administration (FDA) officials noted, "streamlining and quality are not opposed".⁷ But the need for efficient randomised trials is not confined to the urgency of a pandemic.⁸ A UK Government-commissioned report on commercial trials in the UK by Lord James O'Shaughnessy published

Published Online
 June 18, 2023
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01811-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01811-9)

www.thelancet.com Vol 402 July 15, 2023

Lancet July 15, 2023

165

私の受けた**臨床試験**に関する教育の原点

1996年12月1日号の
Cancer Research 誌の
表紙を飾った



1996年8月17-22日 米国ユタ州パーク・シティで
第1回 Methods in Clinical Cancer Research を
アメリカ臨床腫瘍学会とアメリカ癌学会の共催で開催
全米から選抜されたPhysician Scientist の卵が
臨床研究教育を受けた

現在に至るまで、年1回開催され続けています

2023/12/31 14:03

About Workshop | vailworkshop.org



An ASCO/AACR Workshop on Methods in Clinical Cancer Research

July 23-29, 2023 | La Jolla, CA

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY | AACR American Association for Cancer Research

Primary Menu

About Workshop

An intensive workshop in the essentials of effective clinical trial design and interventions in the treatment of cancer for clinical fellow and junior researchers in all oncology subspecialties, including radiation oncology and radiology. Affectionately known as the "Vail" Workshop due to its location in Vail, CO, the 2024 Workshop will be in a new location! The 2024 Workshop will be held at the sunny La Jolla, California. The new location represents a less travel time than prior years, while still offering attendees an inviting space free from distractions to promote a productive working environment.

AACR/ASCO Methods in Clinical Cancer Research

July 28-August 3, 2024

Hilton La Jolla Torrey Pines Resort

La Jolla, California

Comments from Past Workshop
Participants:

全米から
Fellow在籍者 75名
Junior Faculty 25名
が選抜される

collaboration, mentorship and friendship that I have created will be cherished for the rest of my career!"

"The conference was spectacular!! I learned a tremendous amount about clinical trial design, and I'm confident that I can bring this

<https://vailworkshop.org/>

臨床試験の各段階を学び、 自分の診療で感じている課題を解決する プロトコールとIC (Informed Consent) 文書まで作成する

MONDAY, JULY 24

Breakfast

7:00 am-8:00 am

Lecture Session 1

Session Chair: Julie M. Vose, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

8:00 am-10:00 am

- *Clinical Trial Design: Asking Important Questions that Impact Our Patients*
Julie M. Vose, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
- *Answering Important Questions: From Hypothesis to Analysis*
Thomas M. Braun, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, Michigan
- *Phase I Trial Questions*
Manuel Hidalgo, Weill Cornell Medicine, New York Presbyterian Hospital, New York, New York
- *Phase I Trial Designs*
Nolan A. Wages, Virginia Commonwealth University Massey Cancer Center, Richmond, Virginia

Questions / Panel Discussion

Break

10:00 am-10:20 am

FRIDAY, JULY 28

Protocol Development Group Session 6

11:20 am-1:00 pm

Lunch (Boxed)

1:00 pm-1:30 pm

Administration of Post-test

1:30 pm-2:30 pm

Independent Study Time

2:30 pm-7:00 pm

ASSIGNMENT DUE: FINAL PROTOCOLS, INFORMED CONSENT FORMS, and ALL WORKSHOP EVALUATIONS

7:00 pm

Closing Reception / Banquet / Dance

7:00 pm-11:00 pm

例えば、2023年7月開催のワークショップのプログラムは上記

米国ABIM Medical Oncology専門医試験の出題割合

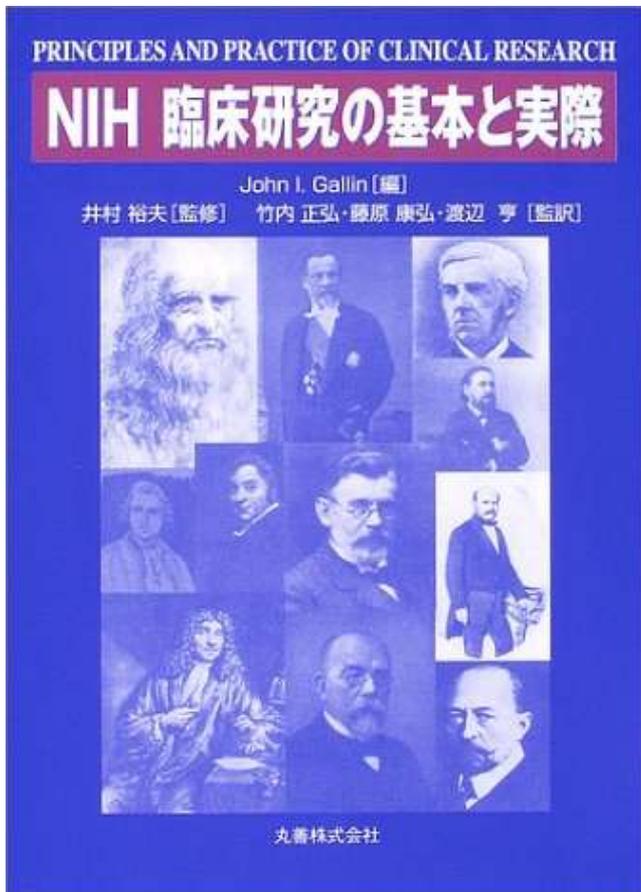
Medical Oncology Blueprint
Certification Examination (CERT)

Medical Content Category	% of Exam
Anticancer Therapeutics, Clinical Research Methodology, and Ethics	9.5%
Palliative Care, Survivorship, and Communication	11%
Genetics, Genomics, and Tumor Biology	2%
Hematologic Neoplasms	14%
Thoracic Cancer	11%
Breast Cancer	13%
Genitourinary Cancer	12%
Gynecologic Cancer	4%
Gastrointestinal Cancer	13.5%
Skin Cancer, Sarcomas, and Unknown Primary Site	6%
Head, Neck, Thyroid, and Central Nervous System Malignancies	4%
	100%

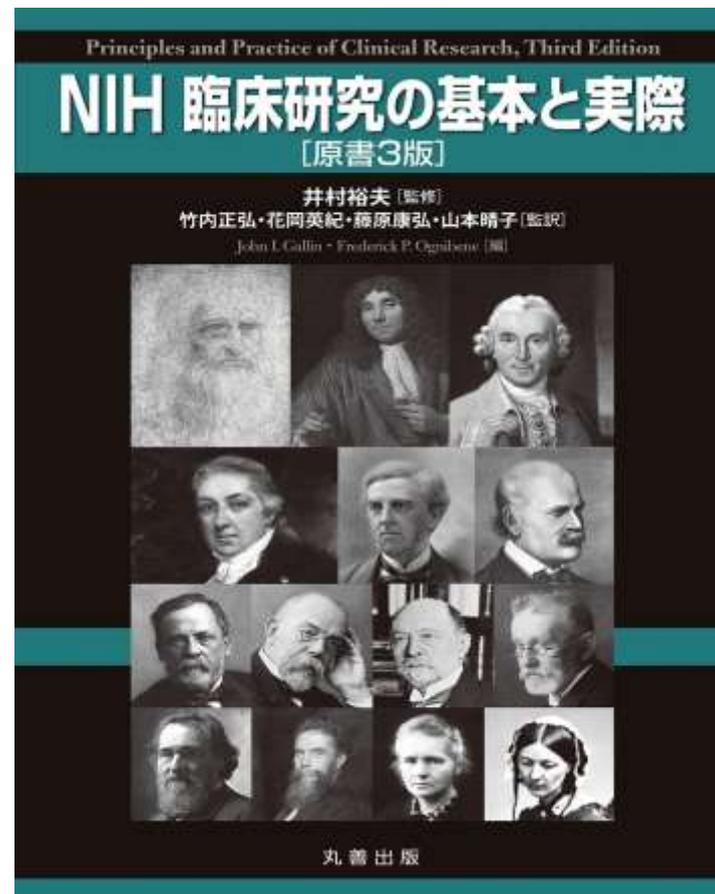
臨床研究方法論
や倫理も出る

日本での臨床研究に関する教育の実践

多数の教科書の編纂



出版社：丸善 (2004/3/1)
発売日：2004/3/1
単行本：502ページ
ISBN-10：4621073591
ISBN-13：978-4621073599



出版社：丸善出版; 原書3版 (2016/10/19)
発売日：2016/10/19
言語：日本語
単行本 (ソフトカバー)：655ページ
ISBN-10：4621300733
ISBN-13：978-4621300732

6章 内科疾患と腫瘍学

編集者：黒川隼夫／小池和彦／長瀬隆英 265

1 癌検診と癌予防の取り組み 森山紀之 …… 266
骨密度／癌検診

欧米における集学的治療／わが国の集学的治療はどうあるべきか／MD approach の問題点

シオン型／リエゾン型
●精神医学的コンサルテーションの実態 患者の評価と対応

24 腫瘍を対象とした臨床試験 藤原康弘 …… 324

●臨床研究・臨床試験とは
●臨床試験の流れと種類
●抗腫瘍薬の臨床試験 第I相試験／第II相試験／第III相試験

シオン型／リエゾン型

- 精神医学的コンサルテーションの実態 患者の評価と対応

24 腫瘍を対象とした臨床試験 藤原康弘 …… 324

- 臨床研究・臨床試験とは
- 臨床試験の流れと種類
- 抗腫瘍薬の臨床試験 第I相試験／第II相試験／第III相試験

●初発癌遺伝子による特定の癌種
●発癌を促進する免疫細胞群
●炎症によるゲノム・エピゲノム異常の増加 遺伝子変異の蓄積／エピジェネティック変化
●炎症と上皮細胞癌発癌をつなぐシグナル経路
●炎症発癌における骨髄由来細胞の役割

6 感染と発癌 黒川 隼 森屋恭博 …… 279
感染と発癌のメカニズム／感染による発癌の予防

7 血管新生と腫瘍 高倉伸幸 …… 281
正常血管と腫瘍内血管の構造／新生血管形成の分子機序／血管新生の分子機序／腫瘍血管の特性と血管正常化／臨床応用に応用されている血管新生抑制薬

8 浸潤と転移のメカニズム 須賀正史 …… 283
浸潤の分子メカニズム／転移の分子メカニズム／臨床上の関与点と治療法

9 腫瘍マーカー 今井浩三 谷口博昭 …… 285
●有用性の評価と測定の意味
●代表的な腫瘍マーカーの特性 定性検査全般／肝臓／肺癌 創薬 胆嚢癌／胃癌／胃癌 大腸癌／前立腺癌／乳癌／卵巣癌／肺癌

10 腫瘍治療の目的と役割 小坂弘和 上田純三 …… 289
癌治療を取り巻く問題点／がん対策基本法／がん対策推進基本計画／がん対策推進基本計画関係法状況／がん治療連携拠点病院の整備／今後のわが国の癌対策／腫瘍治療にかかわる医療者の共通認識

11 抗腫瘍薬の理論 南 博哉 …… 293
抗腫瘍薬の分類／製剤設計がん薬の特性／がん薬物療法の特徴と位置づけと目的／治療理論と効果増強／併用化学療法／腫瘍内科の重要性

12 放射線治療 森田 聡 平岡眞寛 …… 296
放射線治療の生物学的基本／分画照射／化学放射線療法／有酸素／小線量治療／定住放射線治療／強度変調放射線治療／画像誘導放射線治療／粒子線治療

13 集学的治療 武藤孝一郎 …… 299

16 抗腫瘍薬の毒性評価と対策 岡元るみ子 佐々木英雄 …… 308
●抗腫瘍薬の毒性評価 毒性評価の重要性／抗腫瘍薬の毒性評価の重要性／抗腫瘍薬の毒性評価の重要性
●抗がん剤副作用とその対応性／副作用管理／副作用管理の重要性

17 腫瘍に対する支持療法 藤原康弘 …… 317
●抗腫瘍薬の血液毒性 白血球減少／血小板減少
●腫瘍患者の感染症対策
●化学療法に伴う消化器症状／下痢・便秘への対応

18 腫瘍性疾患の救急治療 藤原康弘 …… 320
●救急対象となる腫瘍性疾患
●腫瘍性疾患の救急症状と診断 脳腫瘍／大腸癌／肺癌 尿管・膀胱癌／肺癌

19 高齢者に対する化学療法 藤原康弘 …… 323
●高齢者腫瘍疾患の治療方針
●高齢者の運動動態と薬力 その他の注意すべき点

20 癌性疼痛の治療 経路 高倉伸幸 …… 326
●癌性疼痛の分類／製剤設計がん薬の特性／がん薬物療法の特徴と位置づけと目的／治療理論と効果増強／併用化学療法／腫瘍内科の重要性

21 在宅治療 城田典生 …… 329
●在宅治療における地域連携
●在宅治療の実態 在宅医療の重要性

22 癌患者の心理学的側面 藤原康弘 …… 332
●癌患者の心理学的側面 癌患者の心理学的側面 癌患者の心理学的側面

23 癌患者のコンサルテーション 藤原康弘 …… 335
●コンサルテーションとは

カラー版

内科学

編集者 門島 亨 永井浩三

編集委員 内科 部 大内野満 草野時夫 小池和彦 止 岩茂 長瀬隆英 藤原康弘 森屋恭博 山本一佳

西村書店

●栄養と脂質代謝の基礎 炭水化物／蛋白質／脂質
●栄養と脂質代謝の臨床 栄養診断 脂質と脂質代謝／炭水化物と脂質代謝／食事コレステロールと脂質代謝／食事脂肪 脂肪酸と脂質代謝／アルコールと脂質代謝

8 栄養とエネルギー代謝 西川靖雄 …… 354
人体エネルギー学／エネルギー必要量の推定／エネルギー代謝指標の目安／エネルギー代謝の測定／予備式による算出法／栄養摂取量調査法

9 栄養素による代謝調節の機序と調節とその破綻 前川 聡 船木厚典 …… 358
栄養素による代謝調節／肝臓における代謝調節と調節因子／栄養素による代謝調節の機序、インスリン欠乏・高血糖状態／栄養素による代謝調節の機序、インスリン欠乏・高血糖状態／栄養素による代謝調節の機序、インスリン欠乏・高血糖状態

10 過剰エネルギーの貯蔵機構とその病態的意義 海老原 健 山本祐二 中尾一和 …… 361
脂肪細胞の機能と一定に保つ機構／レプチン抵抗性と肥満／脂肪細胞機能と肥満／脂肪細胞機能と肥満

11 栄養素による細胞内シグナル伝達とその異常 岩崎隆博 小川佳宏 …… 364
●脂質による細胞内シグナル伝達 脂肪細胞のセンシング機構と病態的意義／コレステロールのセンシング機構と病態的意義
●糖質による細胞内シグナル伝達 グルコース代謝産物のセンシング機構と病態的意義／エネルギー状態のセンシング機構と病態的意義
●アミノ酸による細胞内シグナル伝達 アミノ酸シグナルとmTOR 経路の病態的意義／アミノ酸シグナルとmTOR 経路の病態的意義



出版社：じほう (2008/7/1)

発売日：2008/7/1

単行本：59ページ

ISBN-10：484073786X

ISBN-13：978-4840737869



出版社：南山堂 (2019/7/15)

発売日：2019/7/15

言語：日本語

単行本：209ページ

ISBN-10：4525060115

ISBN-13：978-4525060114

2006年

第3期(H18年~22年)科学技術基本計画 2006年~2010年

科学技術基本計画

page 34
“治験薬の
臨床研究環境”
が**唯一**、
治験と臨床研究の
用語が出る部分

第2期基本計画において、国家的・社会的課題に対応した研究開発の中で特に重点を置き、優先的に資源を配分することとされた**ライフサイエンス**、**情報通信**、**環境**、**ナノテクノロジー・材料**の4分野については引き続き第3期基本計画においても、特に重点的に研究開発を推進すべき分野（「**重点推進4分野**」という）とされた。

2006年

平成18年3月28日

閣議決定

分野別推進戦略

第3期

page 21
レギュラトリーサイエンス
という用語、初出

2006年

平成18年3月28日

<https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon3.html>

<https://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu.html>

第3期 分野別推進戦略

1. ライフサイエンス分野

7つの重点戦略科学技術のうちには

- ②臨床研究・臨床への橋渡し研究
- ③標的治療等の革新的がん医療技術
- ④新興再興感染症克服科学技術

1. ライフサイエンス分野 4. 推進方策 (2)臨床研究推進のための体制整備

①支援体制等の整備・増強

そのうちの1項目 ・医薬品候補物質の探索系開発及びその探索実施のための設備・機関またはネットワークの整備、細胞・組織バンク、非臨床試験専門施設等の研究基盤の拡充

②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成

臨床研究をより円滑にかつ精度高く実施するためには、関係者の意識改革を進めることが重要であり、

また、以下のような人材確保・育成の取組が急務である。

- ・臨床研究支援人材【クリニカル・リサーチ・コーディネータ(治験コーディネータ)、**生物統計学者**、臨床疫学者、薬剤師、データ管理者等。育成側人材も含む】の**確保や育成**
- ・臨床研究者及び臨床研究支援人材の確保(雇用)のための教育の充実、臨床研究に関するキャリアパスや、経済的インセンティブの付与

③研究推進や承認審査のための環境整備

④国民の参画

2006年

「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた 制度改革について」の発出

6. 治験を含む臨床研究の総合的推進 p31～

- I. 臨床研究の体制整備に向けて
- II. 体制整備に向けた改革の方向性
- (1) 支援体制等の整備・増強 p35

米国NIH Clinical Research Centerのように、基礎研究成果の臨床現場での実用化を目指す臨床研究支援拠点(臨床研究の中核モデルセンター)を創設することも一つの方策とされた

- (2) 臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成 p36

生物統計家、疫学者、治験コーディネーター(CRC)、データ管理者、治験・臨床関係手続きに習熟した事務職員等の人手が不足しておりと指摘

医師を含む医療職のカリキュラムに臨床研究を盛り込む等、教育と研究において

臨床研究を重視すべしと言及

- (3) 研究推進や承認審査のための環境整備

- ① 臨床研究を推進するための制度的枠組みの整備
- ② 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の承認審査の迅速化・効率化
- ③ 国際共同治験の推進

- (4) 国民の参画

- ① 治験の情報提供活動の規制緩和
- ② 被験者に対するインセンティブの付与

科学技術の振興及び成果の社会への
還元に向けた制度改革について

2006年

平成18年12月25日

総合科学技術会議

<https://www8.cao.go.jp/cstp/output/iken061225-1.pdf>

それから18年も経とうとするのに、
生物統計家の数は微増。なのに、
興味は
データサイエンティストの育成ですか？

米国の臨床開発力を支えている 米国大学・大学院における生物統計家等の育成状況

2022年 生物統計学の
博士 272名、修士 916名
(統計学だと、博士539名、修士3570名)

2022年 データサイエンスの
修士が1208名
データアナリティクスの
修士が1681名

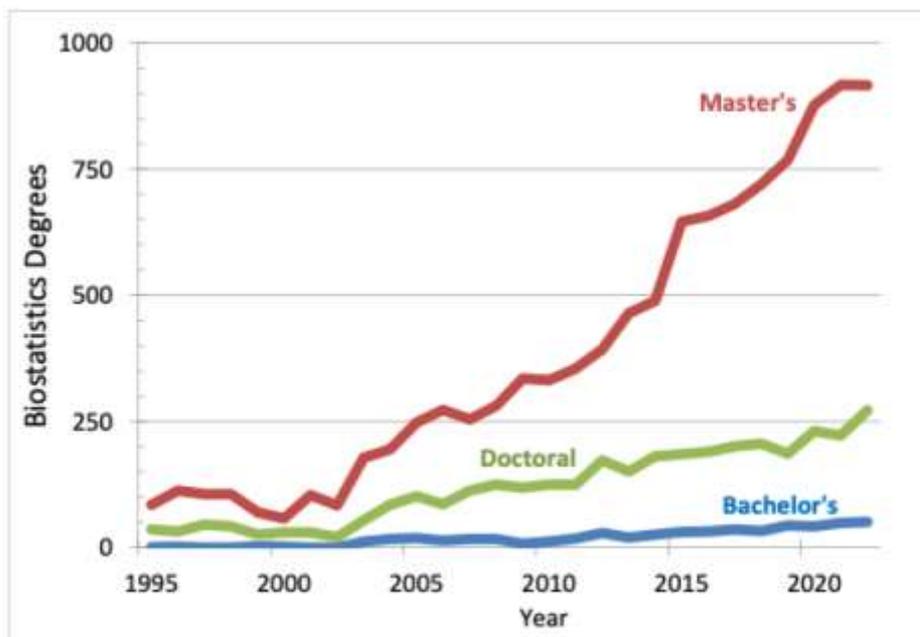


Figure 2: Biostatistics degrees by degree level awarded in the United States

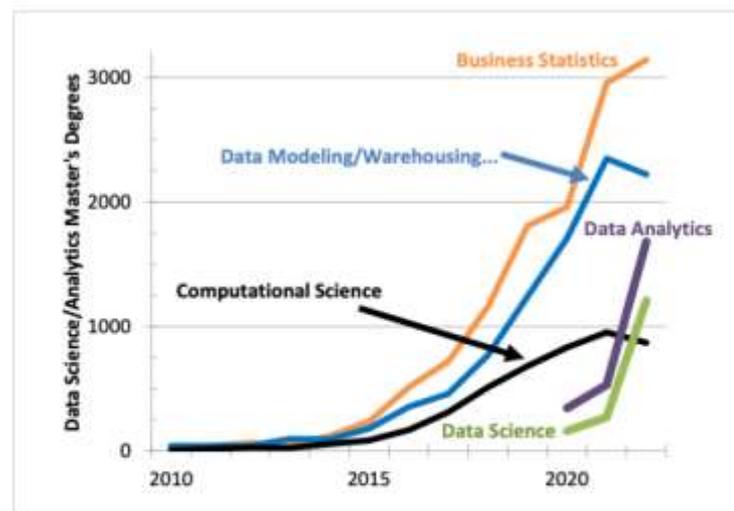


Figure 3: Master's degrees awarded from 2010–2022 for three CIP categories commonly used by new data science/analytics programs. The graph also shows the number of master's degrees awarded in 2020, 2021, and 2022 using the new CIP codes for data analytics and data science.

米国統計協会 (American Statistical Association)
AMSTATNEWS 558号 December 2023

米国で生物統計家等の過程を持つ大学数の推移

生物統計学等の修士課程
を持つ大学が60超存在
(統計学150超、データサイエンス40超)

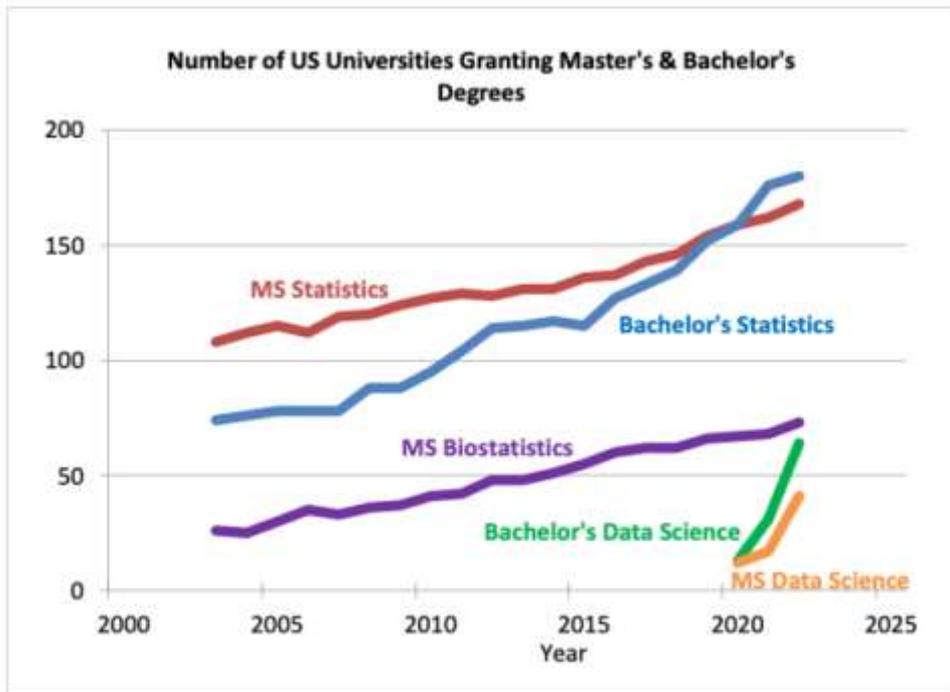


Figure 4: The number of universities granting statistics, biostatistics, and data science master's and bachelor's degrees. Compiled from NCES IPEDS data.

生物統計学等の博士課程
を持つ大学が50超存在
(統計学74、データサイエンス数大学)

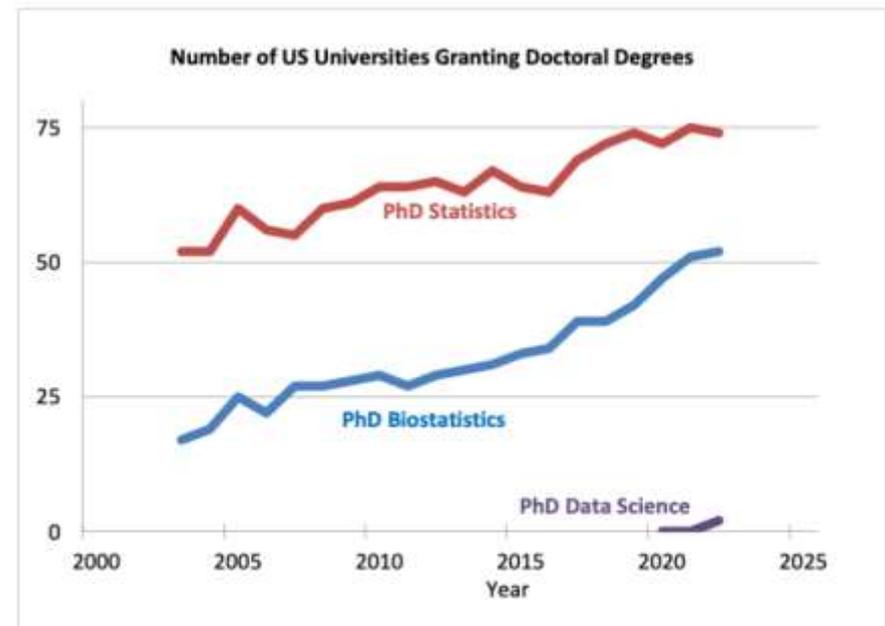


Figure 5: The number of universities granting statistics, biostatistics, and data science PhDs. Compiled from NCES IPEDS data.

米国統計協会 (American Statistical Association)
AMSTATNEWS 558号 December 2023

ここ数年をみても、海外では

臨床試験(臨床研究ではなく)

の重要性が叫ばれ、

その振興がなされている

米国NIHは多額の研究費を臨床試験実施に投下

日本には公的研究費に用途を種別して金額まで
経年的に俯瞰できるデータベースが無い

米国NIH RePORT (Research Portfolio Online Reporting Tools)

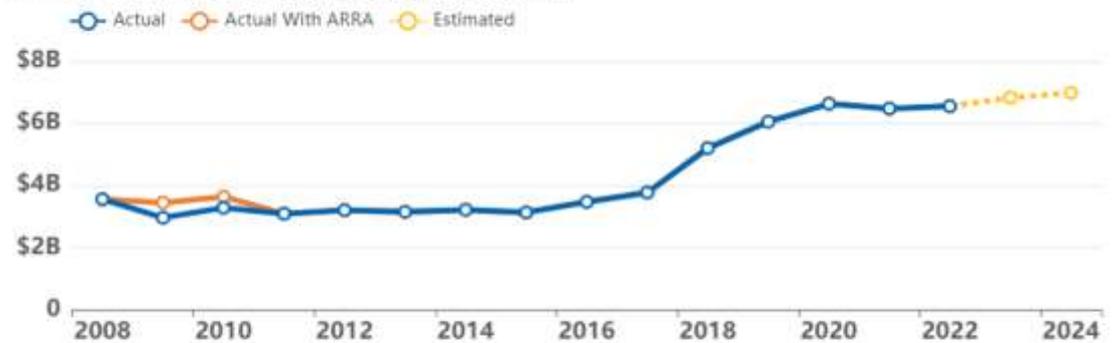


米国NIHでは
臨床試験への研究費
年間 \$6B (8400億円) 1ドル=140円で

米国NIHの臨床試験への研究費総額推移

Total Number of Research/Disease Areas: 315 ***

Clinical Trials and Supportive Activities



Select a category from the table below to see the trend

Filter Research/Disease Areas

<https://report.nih.gov/funding/categorical-spending#/>

EUでも臨床試験実施を強化

2022年1月～ EU Accelerating Clinical Trials in the EU

An official website of the European Union How do you know? ▾

ACT EU English Search

Accelerating Clinical Trials in the EU

Home About ▾ Our work ▾ Newsroom ▾ Documents

Better, faster, optimised clinical trials

Improving the clinical trials environment in the European Union through harmonisation, innovation and collaboration with stakeholders.

Our purpose

The Accelerating Clinical Trials in the European Union (ACT EU) initiative will support smarter clinical trials through regulatory, technological and process innovation.

Our vision is to transform the EU into a region that supports **clinical trial development** and enables **collaboration and innovation** at all stages of the clinical research lifecycle.

Seamless coordination among stakeholders, regulators and ethics



https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/index_en

2021年～ 英国政府による **臨床試験** 振興

2021年



<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/612763b4e90e0705437230c3/life-sciences-vision-2021.pdf>

2022年



<https://www.abpi.org.uk/publications/abpi-life-sciences-superpower-report/>

the Lord O' Shaughnessy review



2023年

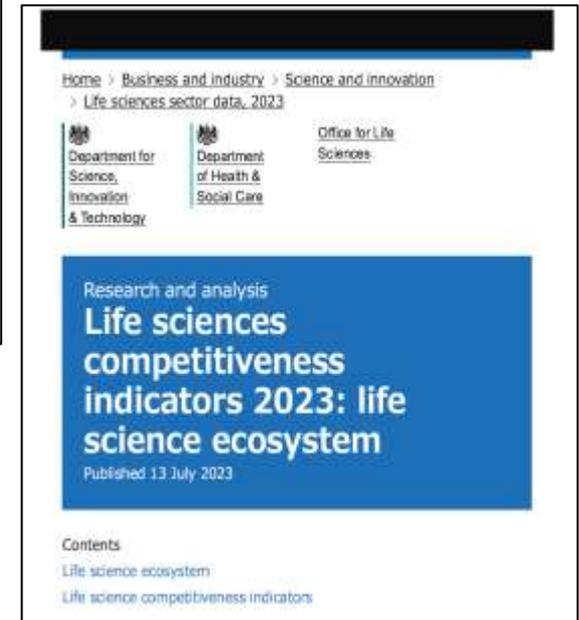


2023年～

223億円を投入

(1£=184円で算出)

£121 million



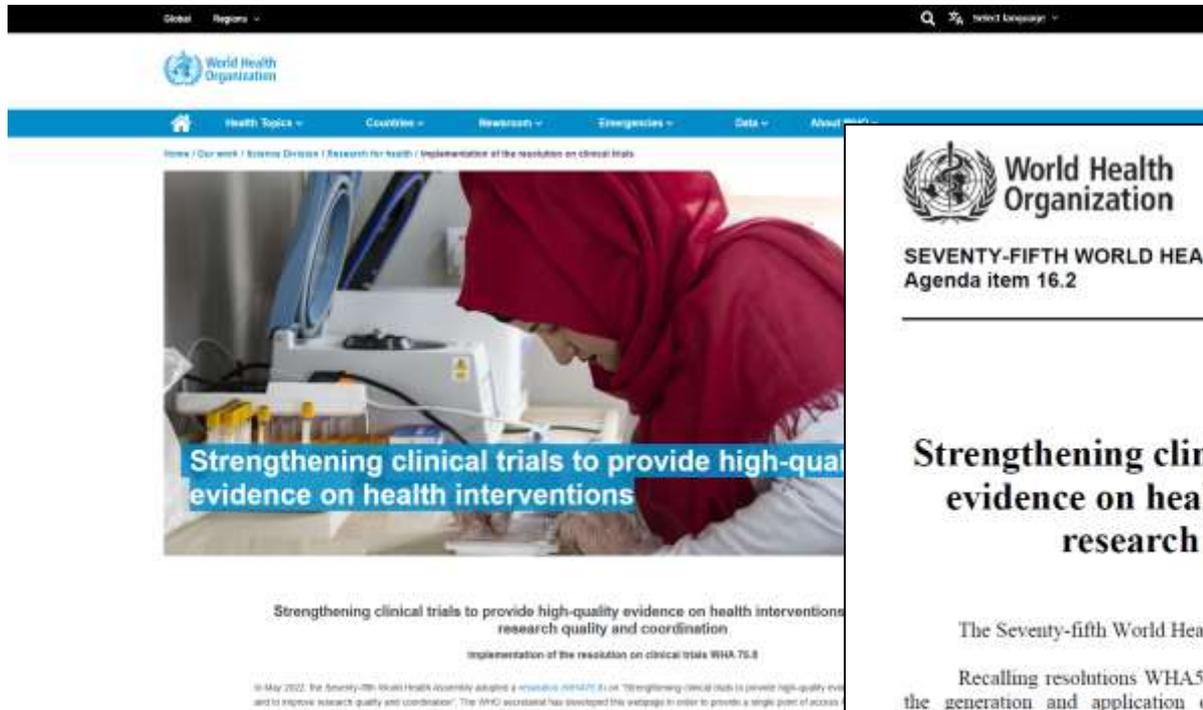
政府文書で臨床試験の重要性がちゃんと謳われている: 右記 他

Clinical trials are a critical component of R&D to establish evidence-based practice and deliver benefits to patients. Access to a diverse pool of patients with the ability to conduct trials at pace and scale improves the quality and quantity of research output.

<https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-sector-data-2023/life-sciences-competitiveness-indicators-2023>

2022年5月27日 WHO WHA 75.8

世界各国に臨床試験体制整備を呼びかけ



The screenshot shows the WHO website interface. At the top, there is a navigation bar with 'Global' and 'Regions' on the left, and a search bar and 'select language' on the right. Below this is the WHO logo and a blue navigation bar with 'Home', 'Health Topics', 'Country', 'Newsroom', 'Emergencies', 'Data', and 'About WHO'. The main content area features a large image of a woman in a red headscarf working in a laboratory. A blue banner across the image reads 'Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions'. Below the image, the text reads 'Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions research quality and coordination' and 'Implementation of the resolution on clinical trials WHA.75.8'. At the bottom, there is a small text block: '30 May 2022, the Seventy-fifth World Health Assembly adopted a resolution WHA.75.8 on "Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence and to improve research quality and coordination". The WHO secretariat has developed this webpage in order to provide a single point of access to the resolution WHA.75.8. The resolution is available in all WHO languages at: <https://www.who.int/our-work/science-division/research-for-health/implementation-of-the-resolution-on-clinical-trials>



The cover page features the WHO logo and the text 'World Health Organization' on the left. On the right, it reads 'SEVENTY-FIFTH WORLD HEALTH ASSEMBLY' and 'Agenda item 16.2'. In the top right corner, it says 'WHA75.8' and '27 May 2022'. The main title is 'Strengthening clinical trials¹ to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination'. Below the title, it says 'The Seventy-fifth World Health Assembly,'. The body text begins with 'Recalling resolutions WHA58.34 (2005) acknowledging that high-quality, ethical research and the generation and application of knowledge are critical in achieving internationally agreed health-related development goals, WHA63.21 (2010) outlining WHO's role and responsibilities in health research, WHA66.22 (2013) and WHA69.23 (2016) on the follow-up of the report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination, WHA67.20 (2014) on regulatory system strengthening for medical products, WHA67.23 (2014) on

<https://www.who.int/our-work/science-division/research-for-health/implementation-of-the-resolution-on-clinical-trials>

Global Regions Search Select language

World Health Organization

Home Health Topics Countries Newsroom Emergencies Data About WHO

Home / News / First WHO Global Clinical Trials Forum puts forward a global vision for sustainable clinical research infrastructure

First WHO Global Clinical Trials Forum puts forward a global vision for sustainable clinical research infrastructure

國井先生、ご参加

29 November 2023 | Departmental news | Reading time: 2 min (466 words)



Related

List of participants >

<https://www.who.int/news/item/29-11-2023-first-who-global-clinical-trials-forum-puts-forward-a-global-vision-for-sustainable-clinical-research-infrastructure>

**我が国の創薬力をV字回復させ
ドラッグ・ロスを解決するキーパーソンは、**

**臨床試験の中心である
皆さん方、“生物統計家”です。**

よろしくお願ひします！

ご清聴ありがとうございました

Back up

我が国の創薬力向上に向けての 課題と対策

藤原康弘

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)
理事長

ドラッグロスの3つの主たる要因とその解決の方向性

薬事規制環境

正しい情報発信
供給面への配慮
積極的な実用化支援

【参考資料p22～26】

厚労省 R5年6月9日 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会 報告書

厚労省 R5年7月10日～
創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

開発環境

創薬シーズ探索と応用研究
臨床試験を経る実用化
製造設備・サプライチェーン

【参考資料p28～66、69～74】

R2年4月9日 健康医療戦略(一部変更)
同 医療分野研究開発推進計画(一部変更)

経産省 産業構造審議会 商務流通情報分科会
R5年6月19日第17回バイオ小委員会
バイオ政策の目指すべき将来像について

厚労省 医政局
医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議
医療用医薬品の流通改善に関する懇談会

経済環境

薬価制度
税制(研究開発・特許)
ベンチャー育成

【参考資料p27】

経産省 バイオベンチャーの支援
創薬ベンチャーエコシステム強化事業、
伊藤レポート、MEDISO

R5年12月14日 R6年度税制改正大綱
イノベーションボックス税制の創設

R5年12月20日 中医協 R6年度薬価制度改革
迅速導入加算、収載後の外国平均価格調整

論点1 日本のアカデミア等の潜在化した有望なシーズが掘り起こせているか
論点2 いかにして海外のイノベーションを呼び込むか：
臨床開発の場の整備が不可欠ではないか

日本の創薬力向上には、 日本の臨床試験実施能力の格段の強化が必須

- #1 長年、様々な公的研究費を投入し続けてきたシーズ開発だけでは我が国の創薬力維持・回復は不可能
- #2 世界に通用する臨床試験成績を早く取得でき、有望なシーズが国際的な目線で選別される開発環境を醸成する施策が重要【参考資料p28～31】
- #3 そのため、国際レベルの“臨床試験”の実施を振興【参考資料p32～48】
- #4 具体的には、以下に投資すべき【参考資料p49～55】
 - ・病院における臨床試験実施(Phase 1 施設の場合にはトランスレーショナルリサーチ実施能力も合わせ持つことが必須)を米国水準で行える体制整備
(臨床試験センター： phase 1であれば、NIH Clinical Center がモデル)
 - ・人材育成
(医師のみならず、生物統計家、リサーチナース、CRC*、データマネージャー、モニター、監査担当者に加え、**英語で契約書等をやりとり出来る事務職員**などの多職種人材) * CRC: Clinical Research Coordinator、臨床研究コーディネーター
治験コーディネーターとも呼称
 - ・医薬品の製造と品質管理【参考資料p69～74】
- #5 医療機関における各種契約・審査書類について英文を許容する

日本の創薬力向上には、 日本の臨床試験実施能力の格段の強化が必須。 **続き**

#6 日本の治験のコストは本当に高いのか？

⇒私が実施した国際共同医師主導治験の経験からは、**NO** 【参考資料p56～58】

ただし、日本の医療機関のCRO*¹、SMO*²への過度の依存と、医師の臨床試験実施に関する知識や機関の自立性の乏しさは、治験のコスト増加の要因にはなっている。医療機関との契約においてFMV(fair market value)にもとづく、ベンチマーク型コスト算定(BMC)の導入は検討*³

*1 CRO: Contract Research Organization *2 SMO: Site Management Organization *3 R4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究)「国内外の治験をとりまく環境に係る最新の動向調査研究」

#7 日本の薬事規制は欧米に比べて保守的であるがために、

日本発のイノベーションの発展が阻害されているのか？ **NO**

【原因】日本のアカデミアには、臨床試験実施経験や薬事に関する知識が不足している方がいる。それゆえに、規制を悪いと言ってしまう。

→ 医学・看護学等の卒前・卒後教育の改革が必要 【参考資料p59～64】

→ 生物統計家、データサイエンティストの教育体制の充実と飛躍的増員 【参考資料65,66】

#8 治験について、Single IRB(1か国1か所の治験審査委員会)での審査を原則にする(臨床研究法同様に)

#9 臨床研究法、薬機法及び再生医療の臨床試験まわりは統合運用

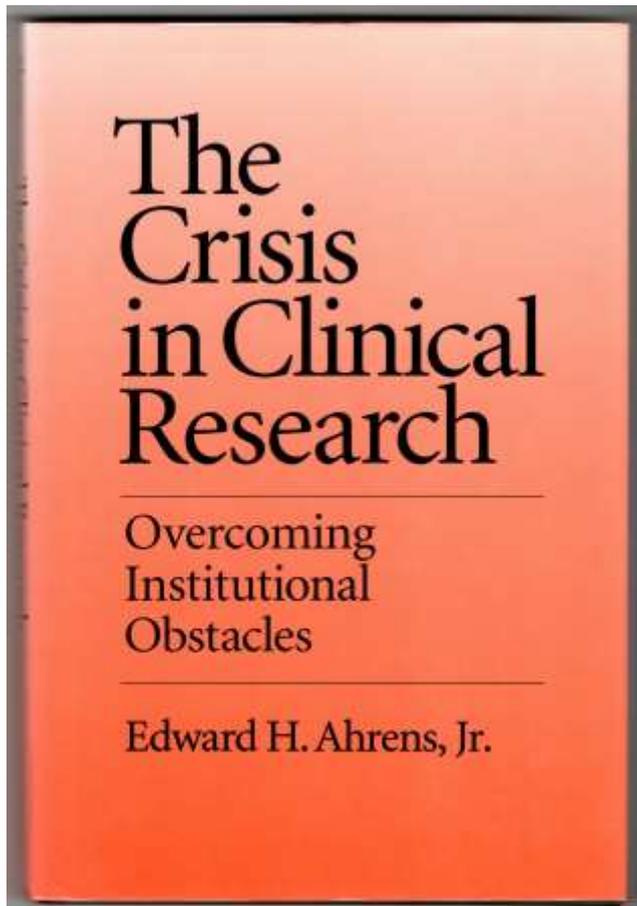
ドラッグロス対策としてPMDAが行っていくこと

日本の薬事制度を英語で、リアルタイムに海外へ発信する

- #1 アジア圏を中心とした**参照国制度**の更なる活用促進
審査報告書の英訳(年40件ほど)
- #2 有名英文学術雑誌への投稿・掲載、
欧米で各種疾患領域でメジャーな学会で
シンポジウムや特別講演等に発表
- #3 欧米審査機関との更なる連携 EMA, OECD(GLP)には常駐者
PROJECT ORBIS(FDA OCE)へのObserver 参加 2020年~
WHOと共同してASEAN各国規制当局の審査手法等教育
PIC/S 事務局(GMP)へのスタッフ派遣
- #4 タイ及び米国に事務所設置(予定): 薬事制度の発信
ACEANの当局、企業と日本の企業、アカデミアを結ぶ
米国ベンチャーやVCの日本の薬事への理解を深め、進出を促す
- #5 日本薬局方(JP)の国際的認知度の向上

1990年台前半、米国は臨床研究・臨床開発力の強化開始した

1997年 米国NIH Director's Panel on Clinical Research



出版社 : Oxford Univ Pr (1992/3/11)

発売日 : 1992/3/11

言語 : 英語

ISBN-10 : 0195051564

ISBN-13 : 978-0195051568

Executive Summary—NIH Director's Panel on Clinical Research Report 1297

I. EXECUTIVE SUMMARY

1. Charge to the NIH Director's Panel on Clinical Research

In the spring of 1995, Dr. Harold Varmus, the Director of the National Institutes of Health (NIH), convened the NIH Director's Panel on Clinical Research (CRP), composed of physicians from academia and industry, "to review the status of clinical research in the United States and to make recommendations to the Advisory Committee to the Director, NIH about how to ensure its effective continuance." Topics for the Panel to consider included, but were not limited to:

- Financing of clinical research;
- Roles of the General Clinical Research Centers (GCRCs) and the NIH Clinical Center (CC);
- Recruitment and training of future clinical researchers;
- Conduct of clinical trials, and
- Peer review of clinical research.

Dr. Varmus challenged the Panel with three important questions: Who is going to do clinical research and how are these individuals to be properly trained? Where will clinical research be conducted? How will clinical research be funded?

2. The Panel's Definition of Clinical Research

Early in its deliberations the Panel realized the importance of reaching a consensus on a working definition of "clinical research" for all its tasks, particularly for tracking and monitoring funding activities. The Panel's three-part definition is:

(a) Patient-oriented research. Research conducted with human subjects (or on material of human origin such as tissues, specimens and cognitive phenomena) for which an investigator (or colleague) directly interacts with human subjects. This area of research includes:

- Mechanisms of human disease
- Therapeutic interventions
- Clinical trials.
- Development of new technologies

(b) Epidemiologic and behavioral studies

(c) Outcomes research and health services research.

Excluded from this definition are in vitro studies that utilize human tissues but do not deal directly with patients. In other words, clinical or patient-oriented research is research in which it is necessary to know the identity of the patients from whom the cells or tissues under study are derived. Therefore funding for research that is concerned with examining patients has been the area of concern for the Panel and its subcommittees, not funding for basic studies. However, mixed grant applications, as in

<http://www.nih.gov/news/crp/97report/summary.htm> (1 von 27)10.11.2006 11:09:36

https://grants.nih.gov/grants/NIH_Directors_Panel_Clinical_Research_Report_199712.pdf

Clinical Research

Perceptions, Reality, and Proposed Solutions

David G. Nathan, MD; for the National Institutes of Health Director's Panel on Clinical Research

Context.—The proportion of investigators applying for clinical research grants from the National Institutes of Health (NIH) who are physicians has declined from 40% 30 years ago to 25% today.

Discuss the unfinished business that must be addressed if clinical research is to flourish in academic medicine.

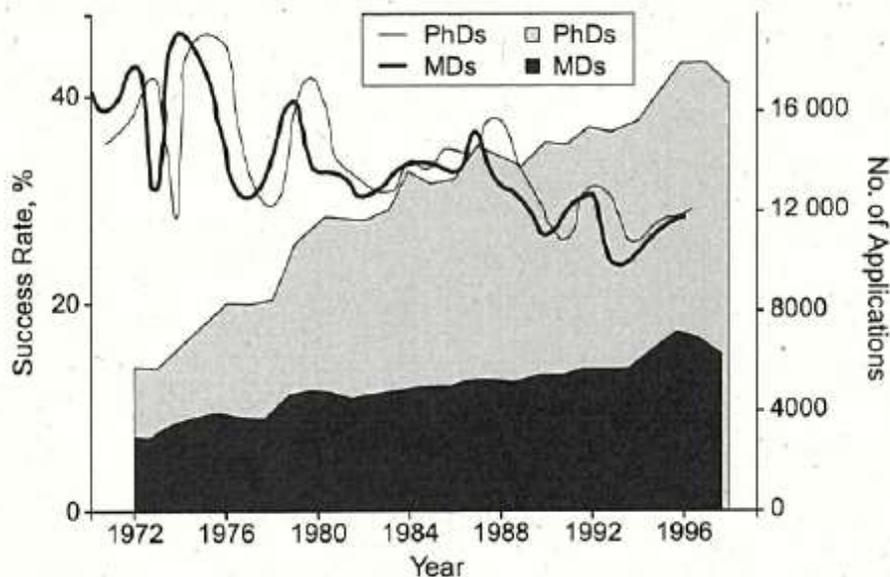


Figure 1.—National Institutes of Health competing research project applications and success rates by degree, fiscal years 1972-1996. Data are courtesy of Wendy Baldwin, PhD, and Belinda Seto, PhD.

Table 1.—Three-Year Change in First-Time Applicants*

Year	MD	PhD	MD/PhD
1994	838	2572	195
1995	687	2652	164
1996	589	2416	163
% Change from base	-30	-6	-16

*Data are the number of first-time applicants for National Institutes of Health grants from the national pool of physicians, PhDs, and MD/PhDs from 1994-1996.

UK CTU (Clinical Trial Unit) Network

The screenshot shows the homepage of the UKCRC Registered Clinical Trials Units Network. At the top left is the UKCRC logo. A search bar is located in the top center. Navigation links for Home, Contact Us, Member Login, and Register are in the top right. A dark blue navigation bar contains links for About Us, Collaborators / Industry, Prospective Members, Get Involved, Covid-19 Activities, Network Activities, and Network Resources. The main content area features a large image of a healthcare professional writing on a clipboard, with a dark blue overlay containing the text: "Welcome to the UKCRC Registered CTU Network" and a paragraph describing the network. Below this are three smaller images: a registration sign, a map of Great Britain, and a members login form.

UKCRC Registered Clinical Trials Units

search... Search

Home Contact Us Member Login Register

About Us Collaborators / Industry Prospective Members Get Involved Covid-19 Activities Network Activities Network Resources

Welcome to the UKCRC Registered CTU Network

We are a network of academic clinical trials units (CTUs) who have been assessed by an international panel of experts in clinical trials research. This site is the authoritative web resource for information about the UKCRC Registered Clinical Trials Units.

Registration

Members Login

Username:

Password:

<https://ukcrc-ctu.org.uk/about-us/>

CTSA (Clinical and Translational Science Awards) Program

