

第9回医薬品開発協議会

令和5年4月26日

資料3

# 治験に係る取組と今後の対応について

令和5年4月26日 第9回医薬品開発協議会

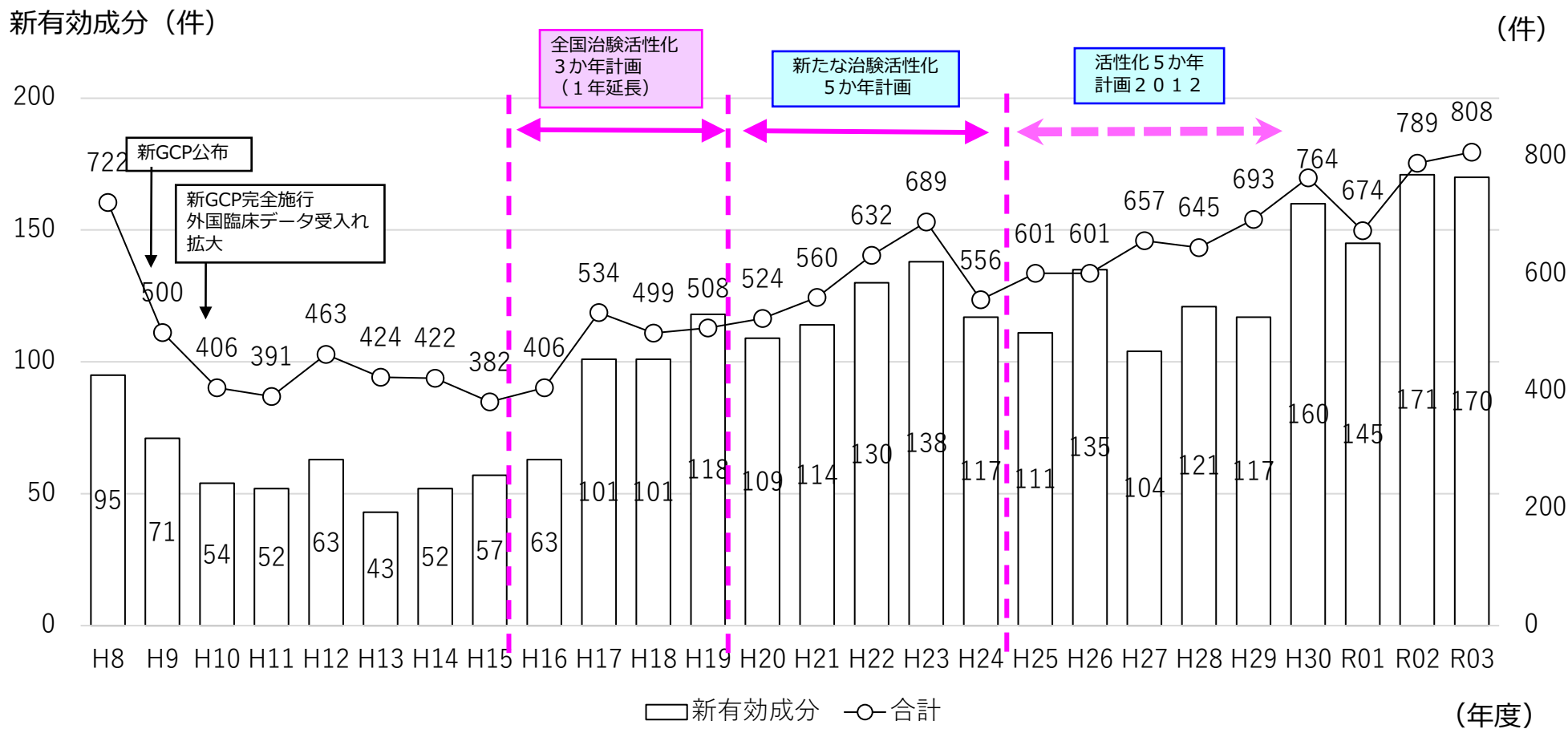
厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

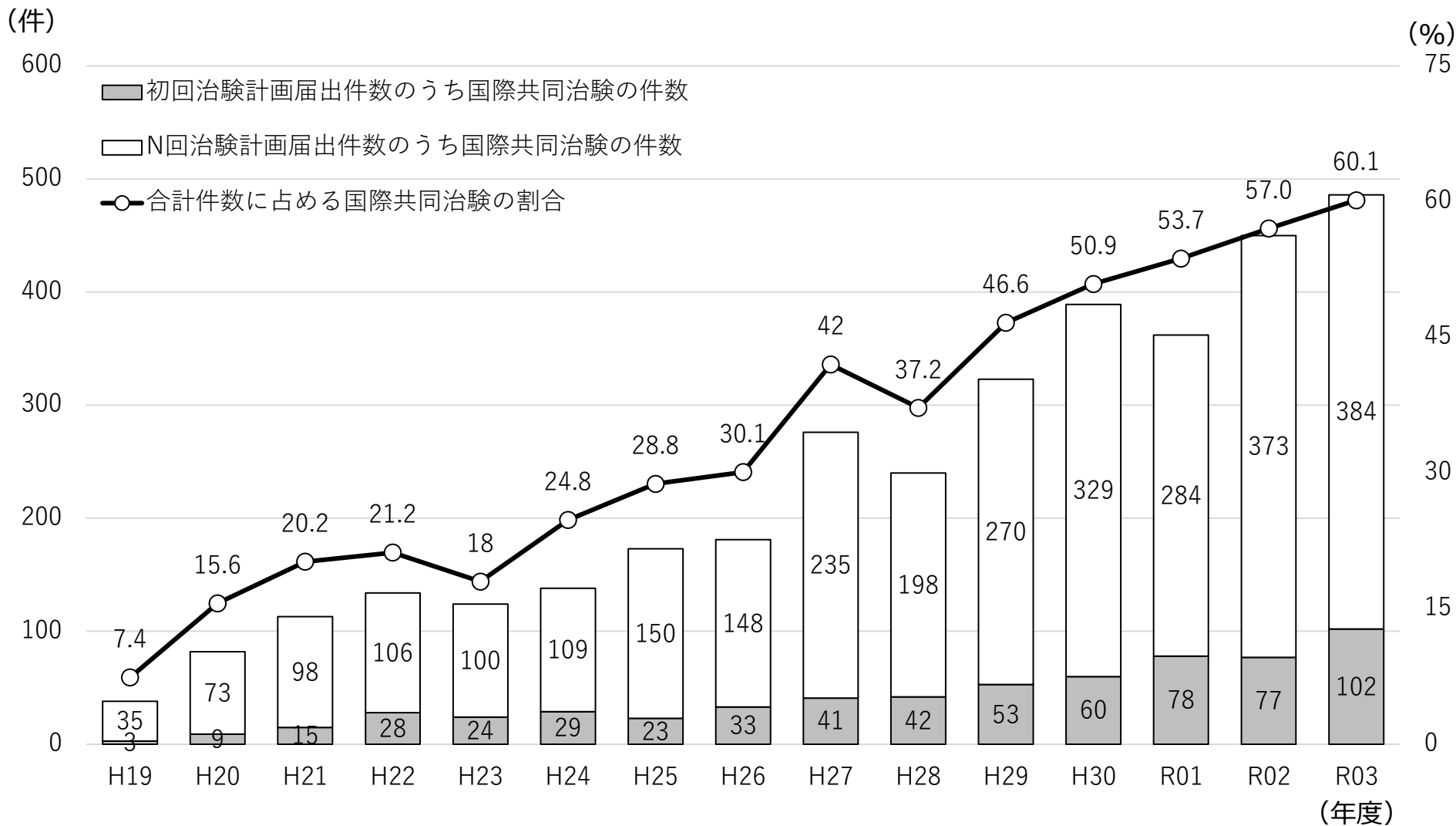
- 治験・臨床研究等の現況



# 薬物の治験計画届出数の推移



# 薬物の国際共同治験の届出件数の推移



# jRCT登録データの公表状況について

第32回 臨床研究部会

令和5年1月12日

参考資料1

令和5年1月1日時点

	H30.4(施行日) - H31.3	H31.4 - R2.3	R2.4 - R3.3	R3.4 - R4.3	R4.4-現在	合計 (うち、終了件数)	
<b>特定臨床研究</b>	経過措置対象 <sup>*1</sup> 新規 <b>909</b>	新規 <b>188</b>	新規 <b>424</b>	新規 <b>429</b>	新規 <b>403</b>	新規 <b>271</b>	<b>2624 (918)</b>
<b>非特定臨床研究</b>	経過措置対象 <sup>*1</sup> 新規 <b>21</b>	新規 <b>19</b>	新規 <b>64</b>	新規 <b>81</b>	新規 <b>118</b>	新規 <b>70</b>	<b>373 (43)</b>

	H30.4(施行日) - H31.3	H31.4 - R2.3	R2.4 - R3.3	R3.4 - R4.3	R4.4-現在	合計
<b>企業治験</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>312</b> <sup>*2</sup>	<b>609</b>	<b>391</b>	<b>1320</b>
<b>医師主導治験</b>	<b>12</b>	<b>59</b>	<b>68</b> <sup>*2</sup>	<b>77</b>	<b>51</b>	<b>267</b>

	H30.4(施行日) - H31.3	H31.4 - R2.3	R2.4 - R3.3	R3.4 - R4.3	R4.4-現在	合計
<b>その他</b> <sup>*3</sup>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>63</b>	<b>267</b> <sup>*4</sup>	<b>257</b>	<b>599</b>

※1：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、法施行前から実施されていた、医薬品、医療機器又は再生医療等製品を用いた侵襲及び介入を伴う臨床研究で、法施行に伴い、jRCTへの登録が必要となったものを指す。

※2：治験の実施に関するデータベース登録はJapic、JMACCT、jRCTに分散していたが、令和2年8月31日付けの薬機法施行規則改正に伴って発出された施行通知により、新規に開始する治験の登録先はjRCTに一本化された。

※3：臨床研究法に規定する臨床研究及び治験以外のもの（観察研究、製造販売後臨床試験、使用成績調査、手術・手技等）を指す。

※4：令和3年6月30日に施行された人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針により、当該指針に基づいて実施される研究はjRCT等に登録することが義務付けられた。

- 一般的な治験の実施に関する課題



# 産業界及び医療機関が考える治験の課題

革新的医薬品等創出のための官民対話(令和4年6月)における議論に基づき、産業界と臨床研究中核病院による「対話の場」を設置(令和5年1月31日第1回開催)。開催に先立ち、両者に治験環境の課題について意見を収集したところ、以下の課題が両者から共通して挙げられ、その背景に国際共同治験が意識されていた。また、課題の解決に向け、治験DXの導入への期待が高まっている。

- (1) 治験手続きの合理化 (国際共同治験への対応も考慮)  
1 試験 1 治験審査委員会の導入、同意説明文書の統一化、契約書類のテンプレート化  
関係文書の電子化 等
- (2) 治験の生産性の向上 (国際共同治験への対応も考慮)  
治験ネットワークの活用等による症例集積、効率性の向上  
希少疾病等における治験アクセス向上 等
- (3) 治験費用について (国際共同治験への対応も考慮)  
(海外で標準的に使われている費用算定方法である) フェアマーケットバリューの導入 等
- (4) 新しい治験手法の導入 等  
Decentralized Clinical Trials, Risk Based Approachの導入等
- (5) 患者参画に向けた取組
- (6) 人材育成に向けた協働  
医療機関と産業界の人事交流、データサイエンティスト等の育成
- (7) 産学間のよりよい理解と協働に向けて

「対話の場」では、上記の各課題について、それぞれの取組の紹介や改善に向けた意見交換、実装に向けた協力方策等について議論

- COVID-19の治験を振り返る

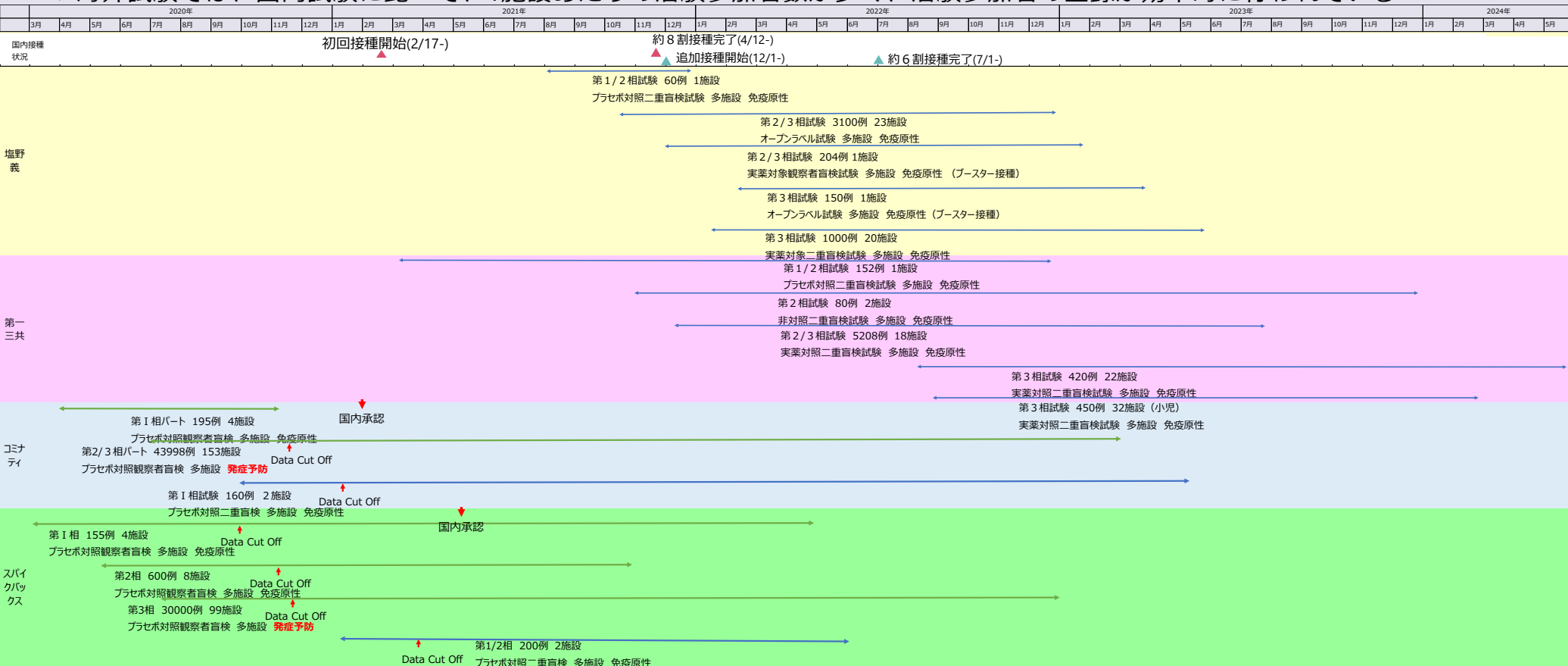




# COVID-19ワクチンの治験の実施状況

<国際で最初に承認された海外起源の2品目、及び現在申請中の国内起源の2品目の治験期間や内容を比較>

- ▶海外試験も全体の期間は長いですが、Data Cut Off（中間解析）を早期に実施し、申請に結びつけている（国内起源の品目について、Data Cut Offの実施状況は不明）
- ▶国内起源ワクチンは海外起源ワクチンの日本承認、予防接種開始後に臨床試験を開始しており、ワクチン未接種の治験参加者の確保に苦労
- ▶海外試験では、国内試験に比べて、1施設あたりの治験参加者数が多く、治験参加者の登録が効率的に行われている

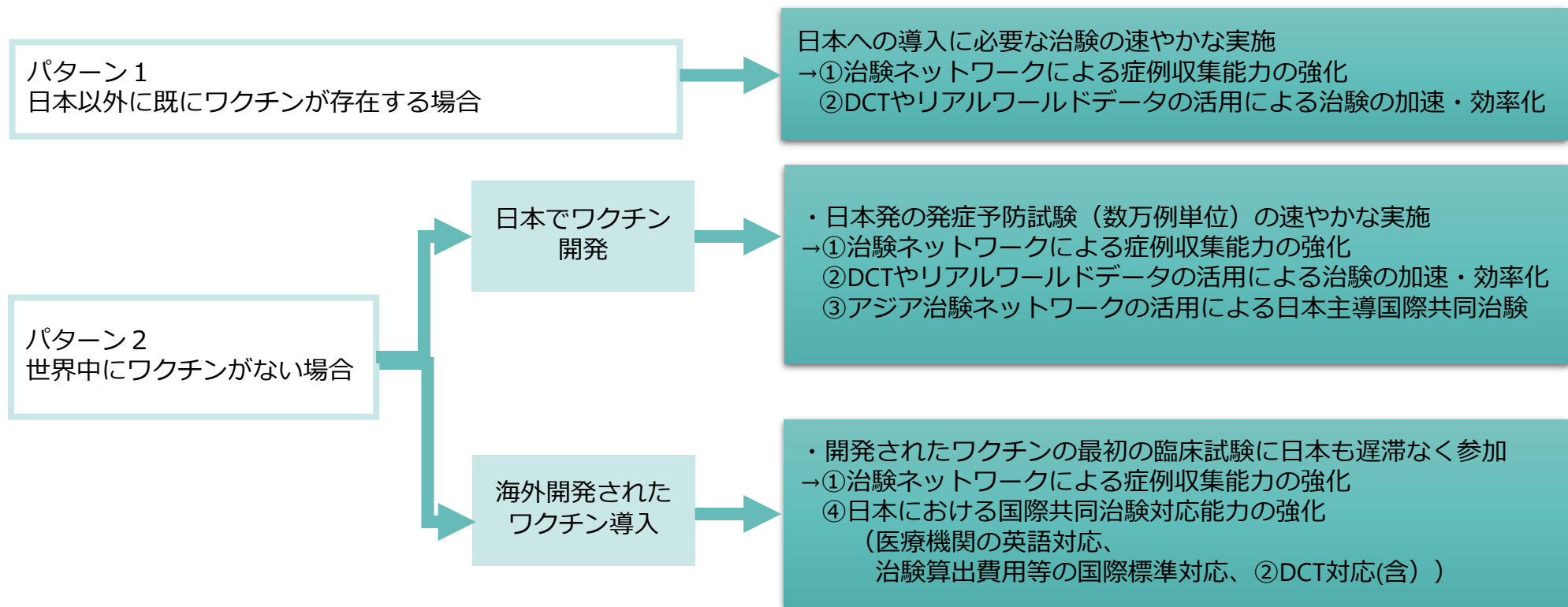


※ ↔ 国内試験 ↔ 海外試験  
 ※塩野義、第一三共については、各社HP情報及びJRCTの試験情報を参照(治験実施は一部のみ掲載の可能性あり)  
 ※コミナティ、スパイクバックスについては、PMDA審査報告書 Clinical Trials. Govを参照

# COVID-19の経験を踏まえた今後の対応

ワクチンの治験には多数の被験者が必要、かつ、実施のタイミングが重要。

- 当該地域で全く流行が発生していない（ワクチン接種有無で感染・発症の差が検出できない。）
- 人口のほとんどが感染を経験している（ワクチン接種有無にかかわらず抗体を保有している。）
- 先行ワクチンの予防接種が始まっている（ワクチン未接種の参加者を確保するのが困難）



- ① 治験ネットワークによる症例収集能力の強化 → 臨床研究中核病院14施設とその関連病院（5～10程度）のネットワークを形成
- ② DCTやリアルワールドデータの活用による治験の加速・効率化 → 治験DX 3事業（CIN、RWD活用、DCT）
- ③ アジア治験ネットワークの活用による日本主導国際共同治験 → アジア地域における治験・臨床研究ネットワーク事業(P14～16)
- ④ 日本における国際共同治験対応能力の強化 → 治験環境における官民対話（P8～10）

# 臨床研究・治験推進研究事業 (アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業)

令和5年度当初予算案 3.9億円 (3.9億円) ※ ()内は前年度当初予算額

## 1 事業の目的

- アジア諸国における国際的な技術水準を確保する治験実施拠点整備の必要性については、「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン」(令和元年6月20日健康・医療戦略推進本部決定)においても言及されてきたところであるが、今般のCOVID-19拡大に伴い、迅速かつ質の高い、グローバルな臨床研究・治験体制構築の必要性が改めて明らかになった。
- これを受け、日本主導の国際共同治験の強化へつなげ、治療薬等の開発・供給の加速を目指すため、アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築を進める。
- 具体的には、ソフト面(現地教育研修)及びハード面(現地拠点構築)の整備や、安定的に臨床研究・治験が実施可能な基盤の構築に当たっての持続性や実施体制の拡大を行う。

## 2 事業の概要・スキーム

- 本事業において整備した基盤の継続性の確保及び更なる拠点の整備を推進するとともに、臨床研究中核病院を中心とした国内の臨床研究支援人材育成強化に取り組むことにより、日本主導のアジア地域における国際共同臨床研究・治験の実施体制の強化を図る。
- 特に、「ワクチン開発・生産体制強化戦略」(令和3年6月1日閣議決定)において、日本発の国際共同治験が迅速に実施可能となるよう、アジア地域における臨床研究・治験ネットワークを充実させることとされている。
- 一方、ワクチン開発については、試験対象者が健康成人であることや、治療薬に比べて必要症例数が格段に多い(数千例から数万例規模)といった特殊性がある。
- こうしたことから、これまで感染症治療薬の領域で構築した基盤等を活用・発展させる必要があり、ワクチンに特化した研修の実施等により、円滑なワクチン開発に寄与する基盤へと充実を図る。



アジア地域の臨床研究・治験体制整備の推進

日本主導の国際共同治験の強化

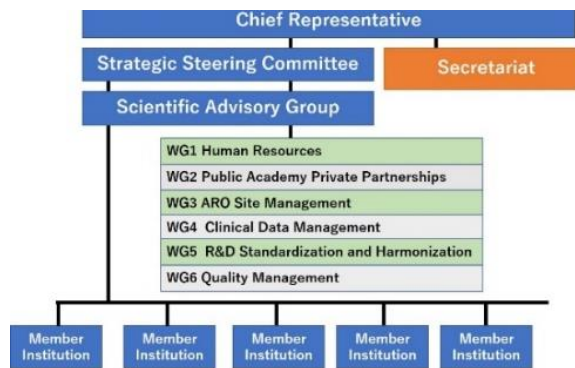
治療薬等の開発・供給の加速

## 3 実施主体等

補助先：国立研究開発法人日本医療研究開発機構 補助率：10/10 事業実績：2課題採択(令和4年度)

# 進捗状況 (1)感染症分野 国立国際医療研究センター

令和2～4年度の各事業の対象国毎の主なネットワーク構築の進捗状況は、以下のとおりとなっている。



各国との活動状況（2021年11月現在）	
タイ	マヒドン大学シリラート病院 ・MOU 締結済、 NCGM 協力オフィス設置済。トレーニング実施済
フィリピン	フィリピン大学（含フィリピンNIH、付属病院） ・MOU・MOA 締結済。現地オフィス設置済。 ・NIH内ARO新設支援（EDC, SOP, トレーニング、国内NW構築）
インドネシア	インドネシア大学 ・MOU 締結済、 NCGM オフィス開設準備中。トレーニング実施済
ベトナム	国立バクマイ病院 ・MOU 締結済、 NCGM オフィス 設置済、トレーニング実施中
マレーシア	Clinical Research Malaysia ・連携打診予定
その他	シンガポール、インドとの連携に向けて調整中

各国との活動状況（2022年12月現在）	
タイ	マヒドン大学シリラート病院 ・MOU 締結済、 NCGM 協力オフィス設置済。トレーニング実施済
フィリピン	フィリピン大学（含フィリピンNIH、付属病院） ・MOU・MOA 締結済。 NCGM協力現地オフィス設置済。トレーニング実施済み ・NIH内ARO新設支援（EDC, SOP, トレーニング、国内NW構築） マニラドクターズ病院とMOU締結済 コラゾン・ロクシン・モンテリバノ記念地域病院とMOU締結済
インドネシア	インドネシア大学 ・MOU 締結済、 NCGM オフィス開設準備中。トレーニング実施済 モフタルリアディンステイテュートとMOU 締結済 シロアムホスピタルグループとMOU 締結済 ・シロアムホスピタルグループ臨床研究センター新設支援（トレーニング）
ベトナム	国立バクマイ病院 ・MOU 締結済、 NCGM 協力オフィス 設置済、トレーニング実施中
マレーシア	Clinical Research MalaysiaとMOU締結済
シンガポール	Singapore Clinical Research Institute (SCRI)から連携打診あり
その他	インドICMR、韓国KoNECT、APISとの連携に向けて調整中

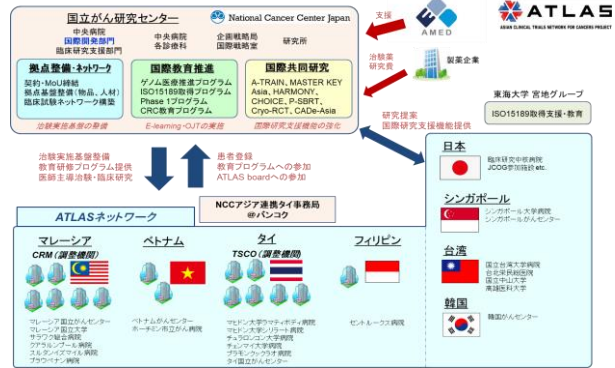
企業治験（実施中/準備中）	8試験/2試験
研究者主導試験 医薬品（実施中/準備中）	6試験/15試験
研究者主導試験 機器/IVD（実施中/準備中）	3試験/5試験

企業治験（実施中/準備中）	4試験/2試験
研究者主導試験 医薬品（実施中/準備中）	3試験/1試験
研究者主導試験 機器/IVD（実施中/準備中）	10試験/6試験

参考： [https://ccs.ncgm.go.jp/050/en/capacity\\_building/arise.html](https://ccs.ncgm.go.jp/050/en/capacity_building/arise.html)

# 進捗状況 (2)非感染症分野 国立がん研究センター中央病院

令和2～4年度の各事業の対象国毎の主なネットワーク構築の進捗状況は、以下のとおりとなっている。



各国との活動状況 (2021年11月現在)	
タイ	タイ臨床腫瘍学会 (TSCO) ・MoU締結。TSCO傘下の6施設がプロジェクトに参加 この他、NCCAアジア事務局の設置に向け、仮事務所を設置
フィリピン	セントルークス病院 ・プロジェクト契約締結、CRC,医師,技師の雇用を開始
インドネシア	インドネシアがんセンター ・MoU締結済。プロジェクト契約調整中。
ベトナム	ベトナムがんセンター、ホーチミン市立腫瘍病院 ・MoU締結済。プロジェクト契約：1施設で締結済、1施設調整中
マレーシア	Clinical Research Malaysia (5施設)、Univ Malaya Med Ctr. ・MoU締結。プロジェクト契約：5施設で締結済。1施設調整中 ・CRC,医師,技師の雇用を開始
その他	韓国、台湾、シンガポールからもプロジェクト内の各臨床研究へ参加

各国との活動状況 (2022年12月現在)	
タイ	タイ臨床腫瘍学会 (TSCO) ・MoU締結。TSCO傘下の6施設がプロジェクトに参加 NCCAアジア連携推進タイ事務所を設置済。 ATLASシンポジウム、phase 1セミナー等、複数の教育セミナーを実施
フィリピン	セントルークス病院 ・プロジェクト契約締結、機器購入・CRC雇用を実施中 3試験で患者登録中
インドネシア	インドネシアがんセンター ・MoU締結済。他2施設と個別研究の参加を調整中。
ベトナム	ベトナムがんセンター、ホーチミン市立腫瘍病院 ・MoU締結済。プロジェクト契約も2施設で締結し、機器購入・CRC雇用を実施中。
マレーシア	Clinical Research Malaysia (5施設)、Univ Malaya Med Ctr. ・MoU締結。プロジェクト契約：6施設で締結済。機器購入・CRC雇用を実施中 ・CRC,医師,技師の雇用を開始 2試験で患者登録中
韓国	2試験で患者登録中。2施設とMoU締結済。
台湾	2試験で患者登録中。2施設とMoU締結済。
シンガポール	1試験で患者登録中。1施設とMoU締結済。

企業治験 (実施中/準備中)	13試験 / -試験
研究者主導試験 医薬品 (実施中/準備中)	2試験 / 3試験
研究者主導試験 機器/IVD (実施中/準備中)	4試験 / 3試験

企業治験 (実施中/準備中)	40試験 / -試験
研究者主導試験 医薬品 (実施中/準備中)	3試験 / 2試験
研究者主導試験 機器/IVD (実施中/準備中)	2試験 / 1試験

参考： <https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/ATLAS/010/index.html>

# COVID-19治療薬の治験の課題

- 感染患者の療養先が保健所によって決定されるため、治験に合致した条件（重症度等）の患者が治験医療機関に来ない。
  - 流行最盛期には保健所の患者振り分けがオーバーフローしたため、治療薬治験で求められる感染直後の組み入れが不可能
- ① 検査結果判明前に治験の情報を提供し、保健所の割り振り前に治験医療機関を紹介（以下のスキーム）
- ② （一部の自治体のご協力により、）宿泊療養所での治験実施

## スキーム

患者の治験組入れを促進するため、臨床研究中核病院の患者相談窓口等において、患者の問い合わせを受け付け、開発企業から入手した情報等を活用し、参加可能性のある治験の問合せ窓口先を紹介する。

PCRセンター、発熱外来、診療所等

① 治験の紹介に係るリーフレット(別添)を配布

保健所  
HER-SYS入力

リーフレット  
コンテンツ提供

厚生労働省

開発企業

紹介する治験に関する  
情報等の提供

紹介する治験に関する  
情報等の提供

患者

② 問合せ

コールセンター（臨床研究中核病院の患者相談窓口）

開発企業  
等の問合せ  
窓口

③ 相談受付  
情報聞き取り



④ 患者情報(年齢、居住地域)とjRCT  
情報等により参加可能な治験候補の探索

⑤ 参加可能性のある治験の紹介※  
(当該治験の問合せ窓口の伝達)

⑥ 治験の参加に関する問い合わせ

※治験依頼者の窓口(実質は企業の窓口)を紹介するもので、  
参加医療機関の紹介や調整は行わない。

- 治験DXについて



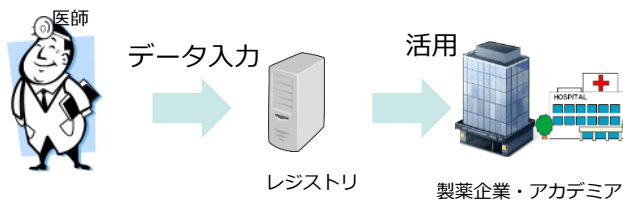
# 治験DXによる創薬プロセスの格段の加速

難病や希少疾患の治験では、

- ・患者の人数や所在がわからず、市場性の予測が困難な上に、治験を実施する医療機関の選定に難儀している。
  - ・実態上、既承認薬が広く使われていても、適応追加のために、改めて治験を実施する必要がある
  - ・外出が困難な患者が遠方の治験実施医療機関への来院を余儀なくされる
- といった課題があり、開発を阻害している。

治験DXの実装による創薬プロセスの格段の加速・効率化

## レジストリ(疾患登録情報)の活用



### 【活用例】

- ① 市場性調査  
患者数や地域分布把握
- ② 患者リクルート  
登録された患者を、治験や臨床研究に効率的に組入れ

### 【将来の利活用】

- ③ 治験対照群  
レジストリデータを治験の対照群データとして利用
- ④ 既存薬の効能追加の有効性評価

- ・患者さんの所在を把握し組入れを加速
- ・治験の比較対照群としてデータを利用することで治験参加者の数を半減

## 電子カルテ情報等のリアルワールドデータの利用



- ・病院診療データ（電子カルテ）から高い水準でのデータ品質管理
- ・統合解析に向けた医療機関間のデータ補正による、データの充実

等

- ・既存医薬品の適用追加の評価

## 来院に依存しない治験（DCT）



- ・オンライン診療や訪問診療・看護による在宅での治験参加
- ・（Apple Watch等の）ウェアラブルデバイス、スマホを用いた電子患者日記からの患者情報の電送

等

- ・患者さん等が遠方から治験参加可能
- ・治験実施医療機関の集約により、手続き効率化

開発期間やコストの削減による、早期上市の実現



# レジストリ(疾患登録情報)の活用 ～クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)～

## 医薬品・医療機器開発を取り巻く環境の変化

- 新薬、新医療機器等の開発コストが世界的に高騰 ※1新薬当たり約3千億円との試算あり
- 開発の低コスト化、効率化を狙い、疾患登録システム(患者レジストリ)を活用する新たな臨床開発手法が登場
  - ▶ 国立がん研究センターの取組「SCRUM-Japan」: 全国のネットワーク病院でがん患者のゲノムスクリーニングを行い、そのデータを集約し、疾患登録システムに登録。希少がん患者の治験組入れ等を効率化
  - ▶ 各ナショナルセンター(NC)、大学病院等でも平成26年から疾患登録システムの構築を開始

そこで

## 効率的な創薬のための環境整備を進めるため、NCや学会等が構築する疾患登録システムなどのネットワーク化を行うCINを構築、拡充

CIN構想

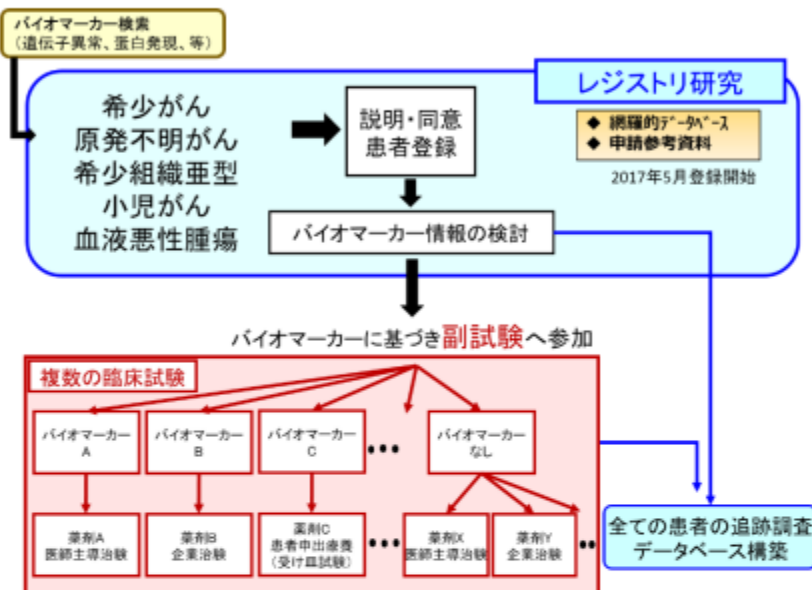
具体的には

関係機関のネットワークを構築し、産学連携による治験コンソーシアムを形成  
疾患登録情報を活用した効率的な治験・市販後調査・臨床研究の体制構築を推進

- これらの取組により、我が国発の医薬品・医療機器等の開発を促進するとともに、海外メーカーを国内開発へ呼び込む



## MASTER KEY プロジェクト



副試験 (2020年1月末時点)

Study type	Target Biomarker or Disease	Study drug	Progress	Open date (anticipated)
企業	BRAF V600E	Dabrafenib + Trametinib	Ongoing, not recruiting	2017/11
医師主導	dMMR/MSI-high	Nivolumab	Ongoing	2018/4
医師主導	All rare cancers	Nivolumab	Ongoing	2018/4
医師主導	HER2 Carcinosarcoma	DS-8201a	Ongoing	2018/1
医師主導	ALK	Alectinib	Ongoing	2018/7
企業	Malignant mesothelioma	Ad-SGE-REIC	Ongoing	2018/8
企業	Adenoid cystic carcinoma	Liposomal Eribulin	Ongoing, Not recruiting	2018/8
医師主導	Intimal Sarcoma (MDM2)	DS-3032b	Ongoing	2018/12
企業	NTRK Fusion Pediatric	Larotrectinib	Ongoing	2019/10
医師主導	NK/T-cell lymphoma, nasal	Atezolizumab	Ongoing	2020/1
企業	FGFR alteration solid cancers	TAS-120 (futibatinib), pembrolizumab	Ongoing	2020/1
医師主導	Pediatric Cancer	Drug A	In preparation	2020/3
医師主導	Disease B	Drug B	In preparation	2020/6

## Remudy (Registry of muscular dystrophy)



### 実用化の成果

- 核酸医薬品ビルトラルセンのFirst in Human試験で患者リクルートに利用
- ビルトラルセンの製造販売後調査にも活用

第7回臨床開発環境整備推進会議 資料5から抜粋

(<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000748638.pdf>)



## 1. レジストリ構築・活用

- ① レジストリ構築
- ② 企業によるレジストリ活用推進に向けた検討
- ③ ワンストップサービス拠点
- ④ レジストリと企業ニーズとのマッチング・レジストリ改修

【KPI】レジストリ構築：15疾患  
【これまでの取組】

- ・NC・基盤研で**18レジストリ**を構築
- ・AMEDにおいて**4レジストリ**（がん、ALS、筋ジストロフィー、医療機器（脳神経外科領域））の構築を支援
- ・企業ニーズとのマッチングを実施し、**9レジストリの改修支援**
- ・CIN推進の仕組みの検討や**横断的課題（同意取得等）の解決**（武田班）
- ・**全国のレジストリを調査し、一覧化**（国土班）

## 2. 治験ネットワーク構築・国際展開

- ① レジストリを活用した臨床研究・治験の実施
- ② 人材育成
- ③ 国際共同治験の推進
- ④ 再生医療の臨床試験の推進

【KPI】レジストリを活用した臨床研究・治験の実施：20件  
【これまでの取組】  
・**31研究班**でレジストリを活用した臨床研究等を実施

## 3. レギュラトリーサイエンス

- ① レジストリを活用した市販後調査、治験対象群としての活用等に関する**ガイドライン策定**
- ② アジア地域における薬事協力の推進

【KPI】レジストリを活用した治験・臨床研究に関するガイドラインの策定：6件

【これまでの取組】

・**6ガイドライン**を策定

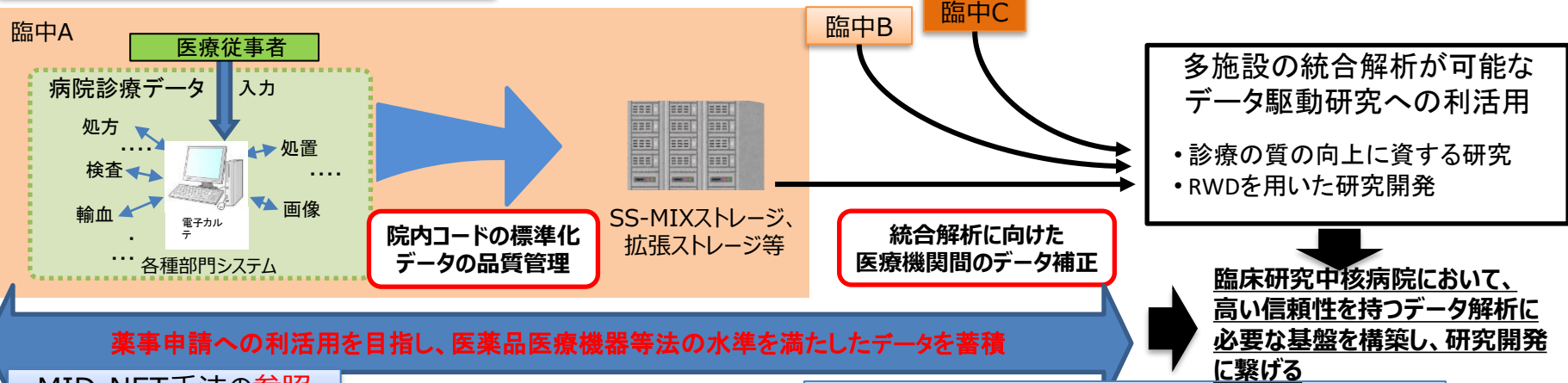
- 製造販売後調査に活用するためのガイドライン整備（基本的な考え方・留意点）
- 承認申請等に活用するためのガイドライン整備（基本的な考え方・留意点）

# 電子カルテ情報等のリアルワールドデータの利用 ～臨中ネットの取り組み～

## AMED 医療技術実用化総合促進事業未承認医薬品等臨床研究安全性確保支援プログラム

- 臨床研究中核病院において、リアルワールドデータの研究への利活用を目的に、**高い水準でのデータ品質管理を自律的に管理する体制整備**を行う。同時に、**データ駆動型研究の試行的取り組み**を行い、体制整備側と研究者側で相互に課題共有を行うことで、研究利活用のための実効的な仕組みの整備を行う。
- 医療法において研究開発の主導的役割を担うものとされている臨床研究中核病院において、病院長の組織ガバナンスのもと 研究者、臨床研究支援部門（ARO）、医療情報部門それぞれの連携を行い、データ駆動型の研究開発基盤を整備する。

### 薬機法水準でのデータ品質確保体制



### MID-NET手法の参照

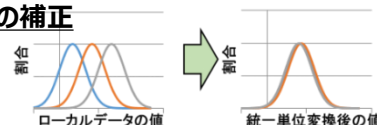
データの品質管理手法に関し、PMDAに出向しての人材育成を実施。医薬品副作用安全対策の目的で稼働しているMID-NETの手法を利用し、薬事を見据えた水準を確保。

#### ○病院内における品質管理

- ・各部門システムにおける使用コード表の把握と、統一院内マッピング表の設定
- ・付番されたコードの正確性、データの完全性の確認
- ・部門システムからHIS、ストレージに送信されるデータや標準コード使用状況に関する点検・管理・課題解決

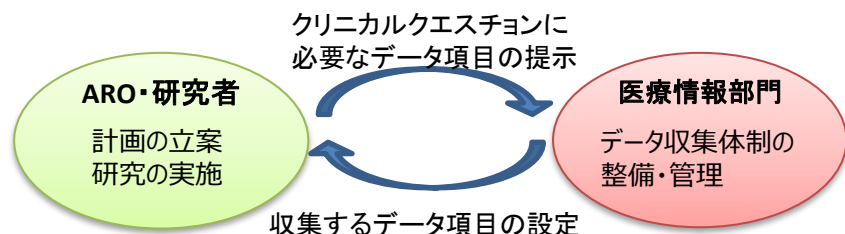
#### ○統合解析に向けた医療機関間のデータの補正

- ・医療機関毎の検査試薬の違いや検査値の基準値の違い、単位の違い等による結果の分布差を補正し、解釈できる値とする



### AROと医療情報部門の連携による体制整備

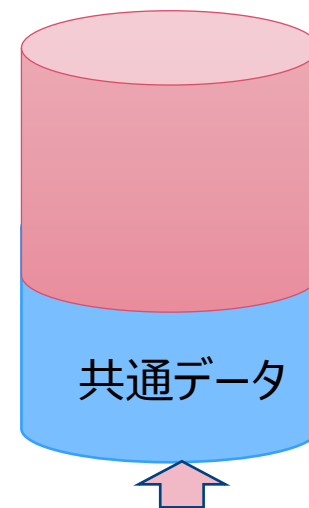
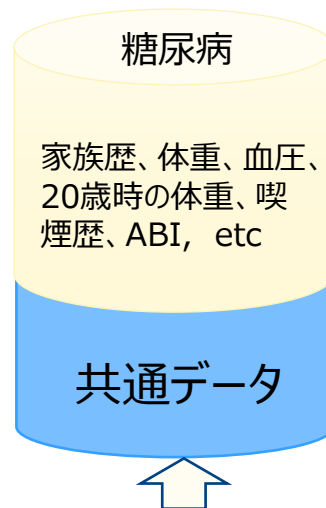
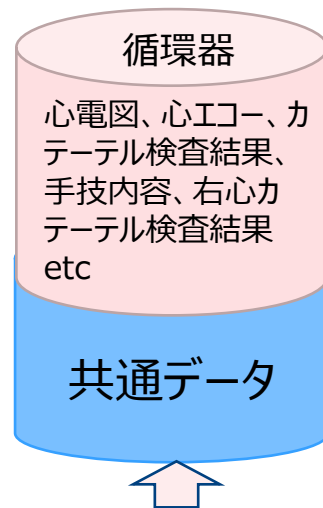
臨床研究中核病院の強みである臨床研究支援部門（ARO）及び研究者と、医療情報部門の連携により、臨床研究への利活用を見据えたデータ収集項目を設定。



# 臨中ネットで構築を目指す基盤のイメージ

## RWE創出に向けた臨床研究中核病院間データ解析基盤

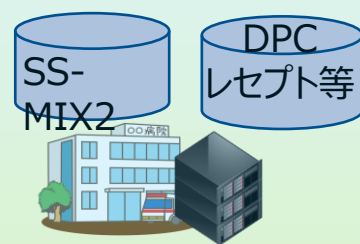
学会/研究グループ/  
研究課題固有の  
データ種別



...

共通データ  
研究種別を問わない

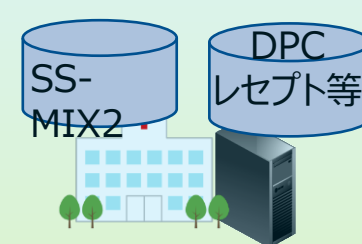
患者基本情報、処方歴、  
検体検査、病名、手術、  
他のDPCデータ、等



病院A 品質管理



病院B 品質管理



病院C 品質管理

- ※ 共通データはSS-MIX2共通バリデーションによりデータの質が担保される
- ※ 共通データは共通形式・標準コードで自動取得が可能
- ※ 同レベルのバリデーションがなされた同項目種のデータを出力できるようにするならばSS-MIX2に限らず参画可能

複数病院の電子カルテ等から抽出した情報を統合・解析

# 臨中ネットの成果（例①）糖尿病分野でのクリニカルクエスチョンの解明



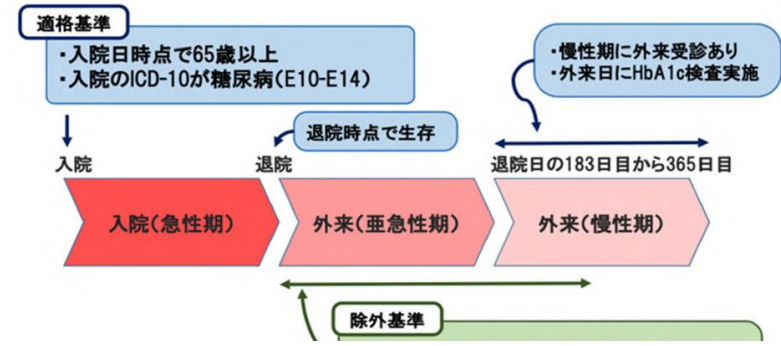
臨床研究中核病院におけるパフォーマンス指標を現場にフィードバックすることで高齢者糖尿病医療の質を改善させる枠組みの構築

creating a feedback Mechanism Of performance measUres with an aim to improve QUality of care in Elderly diabetic patients: A naTional collABoration of core hospitals for clInical research to create Real world Evidence(MOUSQUETAIRE)

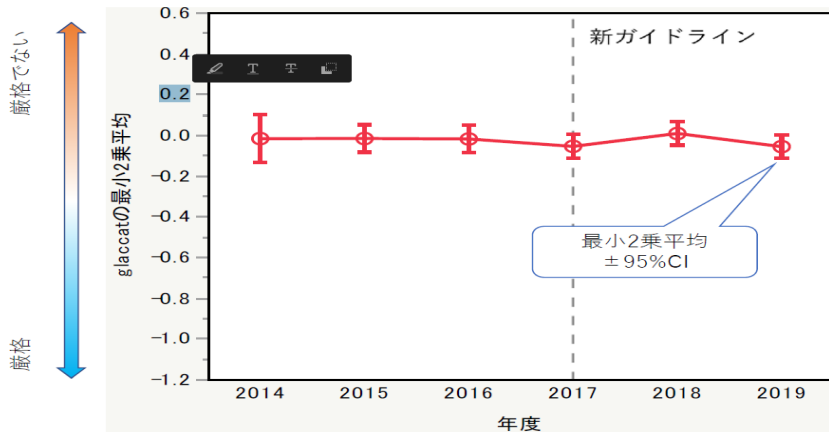


## 適格基準

- 2014-2019年度に入院し、退院後6-12ヶ月の外來でHbA1cを取得した65歳以上糖尿病患者



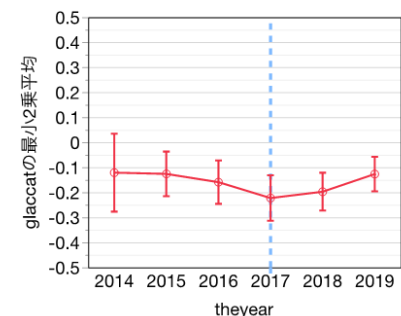
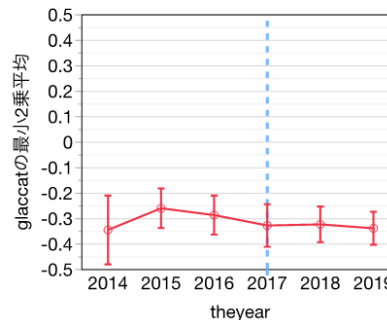
## 調整済み年度別ガイドライン達成スコア(n=2068)



サブ解析（重症低血糖が危惧される薬剤の使用あり）

糖尿病内科以外のみでオーダー(n=1,958)

糖尿病内科でオーダー(n=1,941)

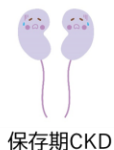


# 臨中ネットの成果（例②）腎臓病分野でのクリニカルクエスチョンの解明

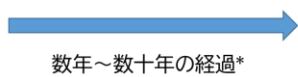
電子カルテ情報から「腎代替療法を受けている患者」を同定するアルゴリズムの開発  
：リアルワールドエビデンスを創出する臨床研究中核病院ネットワークの取り組み

慢性腎臓病(CKD)は腎代替療法を要する末期腎不全の高リスク

<3か月以上持続するとCKDと診断>  
 • eGFR(推算糸球体濾過量) < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>  
 • 尿蛋白 ≥ 1+



保存期CKD



数年～数十年の経過\*



血液透析

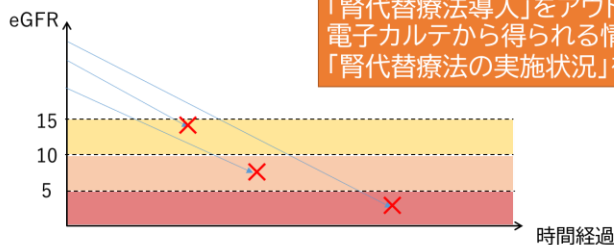


腎移植

\*原疾患や生活習慣、食事、薬物療法などで末期腎不全に至るスピードは異なる

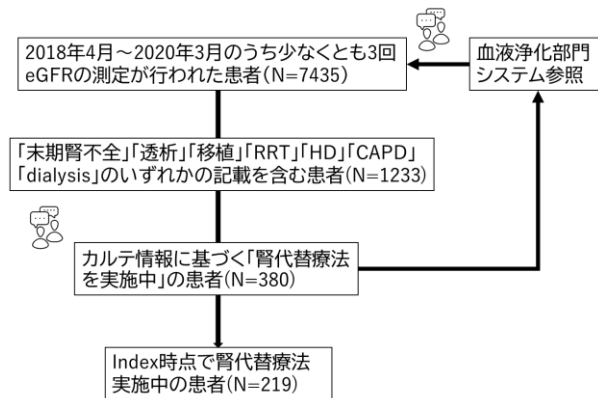
アウトカムの発生に時間を要するため、  
良質な観察研究の果たす役割は大きい

- eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> となると、CKDステージ5となる
- 日本国内では、透析導入に関する情報が電子カルテ内で標準化されておらず、「eGFR < 15」をend pointとしているDB研究もある
- しかし、日本人CKD患者の平均的な透析導入時のeGFRは5~6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であり、「腎代替療法導入」との乖離が懸念される



「腎代替療法導入」をアウトカムとした研究を行うため、  
電子カルテから得られる情報を組み合わせて、  
「腎代替療法の実施状況」を推定する方法が求められる

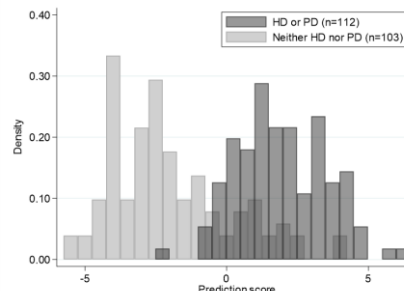
臨床検査値、病名、処方薬を組み合わせる腎代替療法実施中の患者を正しく分類するアルゴリズムの開発を目的とした



	N	HD	PD	Transplant
Total	7435	69 (0.93%)	48 (0.65%)	94 (1.26%)
eGFR < 15	221	67 (30.3%)	48 (21.7%)	1 (0.45%)
15-30	478	2 (0.42%)	0	11 (2.30%)
30-45	1503	0	0	39 (2.59%)
45-60	4039	0	0	34 (0.84%)
60 <	1194	0	0	9 (0.75%)

- ✓ HDやPDはeGFR < 15に集中 ⇨ 腎移植患者はeGFRに関係なく分布
- ✓ eGFRからは移植後患者の分類は困難
- ✓ HDまたはPDを検出するためにeGFR < 15では不十分:

感度 97.1%, 特異度 98.6%, 陽性的中率 52.5%



▲分類スコア

本研究で開発したアルゴリズムにて高精度の分類を実現

感度: 88.4%  
特異度: 79.6%  
陽性的中率: 82.5%

今後多機関共同プロジェクトへ展開。他のDB研究との連携模索

# 臨中ネットの利活用の展開

## ① 市場性調査

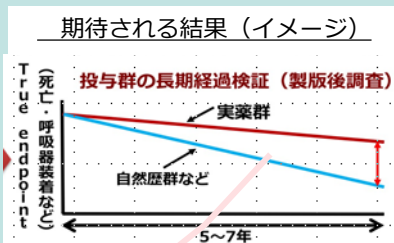
患者数や地域分布などから**開発可能性を容易に検討**

## ② 患者リクルート

小児がん等の希少疾患について、全国規模で患者の損失内を把握し、治験等へ**効率的に組入れ**

## ③ 市販後の長期的検証

：「JaCALS」の活用イメージ  
 「1年程度のRCT治験では、実薬群とプラセボ群の差は小さい」  
 「**自然歴群などと長期（5～7年）の対比から長期薬効と長期安全性を検証**」



この差が開く

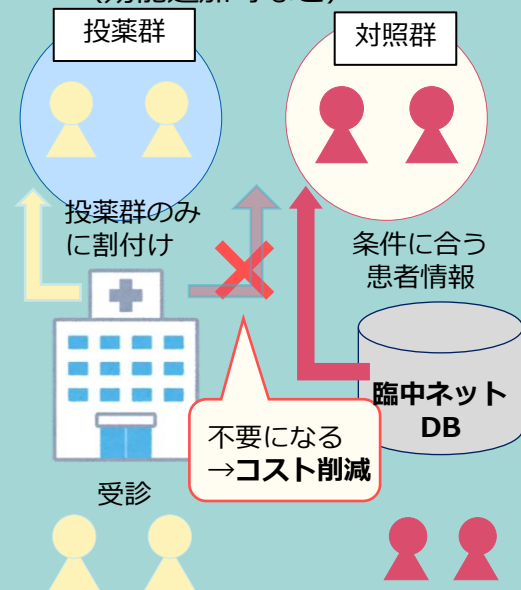
※第4回臨床開発環境整備推進会議（H30.3.15）祖父江班資料より  
 ※JaCALS：筋萎縮性側索硬化症に関するレジストリを構築

## ④ 製造販売後安全性調査

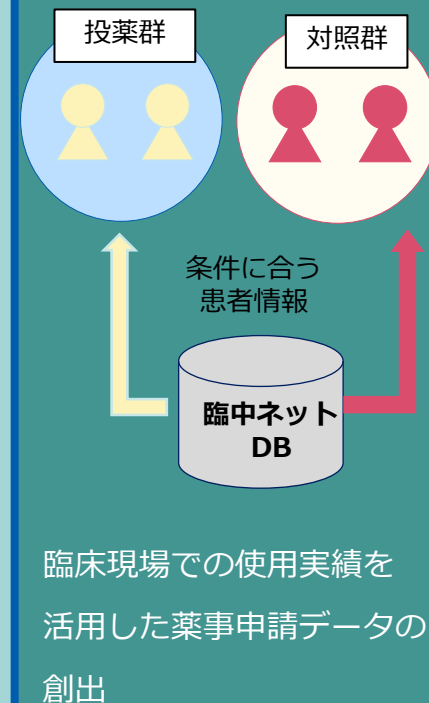
副作用等の発生状況等を把握

## ⑤ 治験対照群

患者自然歴を把握し治験の対照群として利用  
 （**効能追加時など**）



## ⑥ 既存薬の効能追加の有効性評価



今後1年程度で実現

今後3年後に達成

ノウハウを横展開しつつ、継続的に取り組み



# DCT事業

## <先進的臨床研究環境基盤整備プログラム> 令和3～5年

### 目的

○今般の新型コロナウイルス感染症の流行において、日本国内におけるワクチンの開発が遅れ、未だ実用化されていない。「ワクチン開発・生産体制強化戦略（令和3年6月1日閣議決定）」では、感染症ワクチンの第Ⅲ相試験では数万人単位の治験参加者の確保が必要となること、一方で日本でいまだかつてこのような大規模の治験を実施したことがない点が指摘されている。

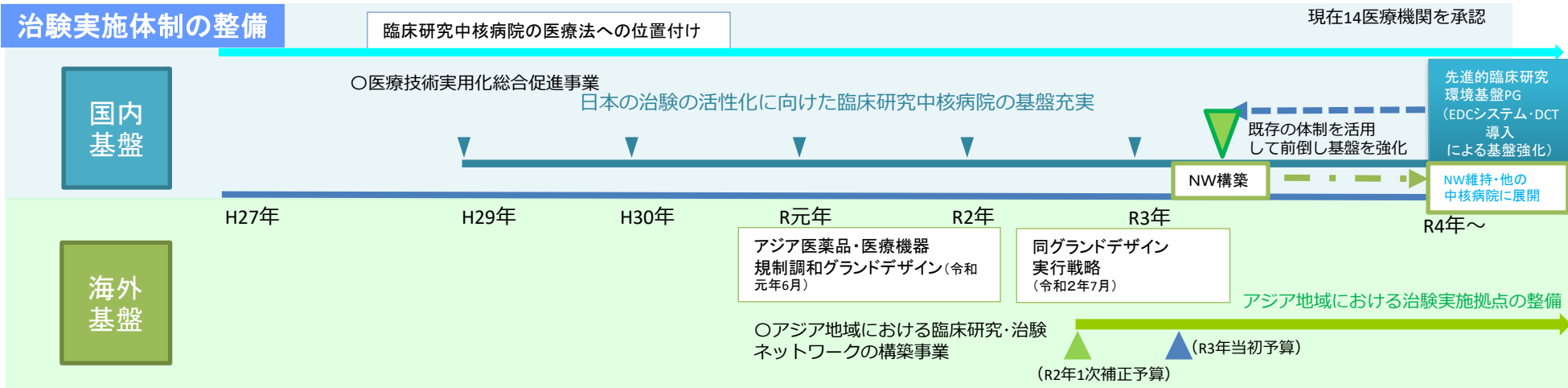
○この様な背景から、新型コロナウイルス感染症等の新興・再興感染症に対する治療薬・ワクチン等について、迅速に大規模な臨床研究・治験を立ち上げるため臨床研究中核病院（※1）が持つネットワークを活用した体制強化を進め、短期間に大規模な患者の組入が可能となる体制を構築する。

○現在、国産ワクチンについて第Ⅲ相試験の実施が計画されていることから、臨床研究中核病院と関連医療機関との既存の連携体制を活用した臨床研究 EDC ネットワーク構築を行う。また、R4年度以降も当該EDCネットワークを維持していく。

※1 臨床研究中核病院

日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院を「臨床研究中核病院」として医療法上に位置づけ（平成27年4月施行）。

### 治験実施体制の整備



### 事業内容

- 臨床研究中核病院と傘下の医療機関との連携に基づき、**共通に試験データを入力・送達が可能となる臨床試験EDC（※2）ネットワークを構築し**、短期間に多数の医療機関が効率的にデータ収集を行うことを可能とする。
- 感染症流行時の患者の来院を避け、患者の負担を減らす**新規の治験手法(Decentralized Clinical Trial ※3)の導入のために、患者日誌の電子化を支援**することで、治験への参加を促すと共に、多数の患者から効率的かつ正確なデータ収集を可能とする。

※2 EDCシステム：Electronic Data Captureの略称で、治験や臨床試験の効率化を図るために、インターネットを使い電子的に臨床データを収集し、治験を実施する企業等にデータを送達するシステム。

※3 Decentralized Clinical Trials: デジタル技術等の活用により、患者が医療機関へ来院しなくても投薬や観察を受けられる新しい臨床試験手法。

## DCT (Decentralized Clinical Trial ; 来院によらない臨床試験)

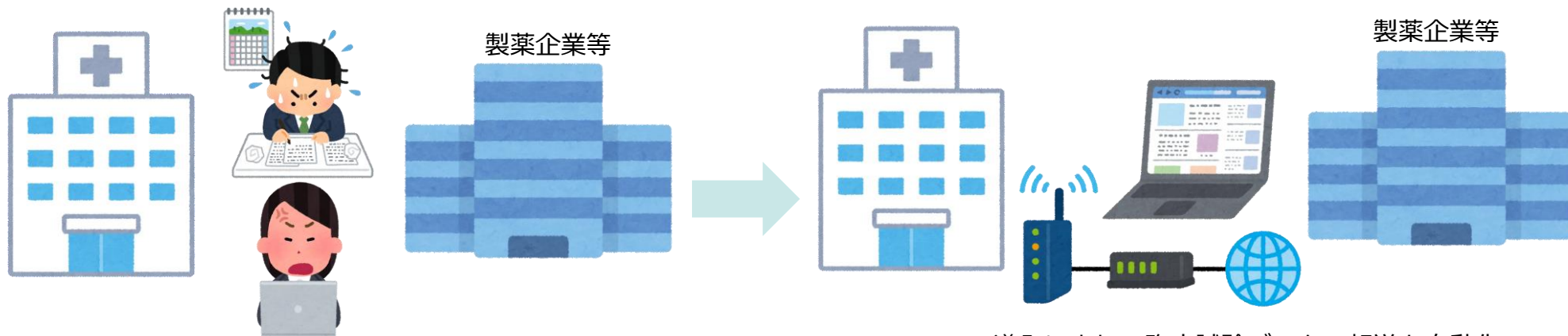


図 1.1-1 従来の臨床試験と医療機関への来院に依存しない臨床試験  
日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会資料  
(2021年4月) より抜粋

• DCTとは、  
電子署名等による同意 (e-concent)、オンライン診療、訪問診療・看護、ウェアラブルデバイス等からの患者情報の転送、試験薬の自宅配送など、IoT技術の駆使により、患者 (や医師、看護師までも) が、医療機関に来院せずとも実施できる臨床試験の方法

パンデミック時のワクチン治験にも有効

## EDC (Electric Data Capture ; インターネットを活用した臨床試験データの転送)



従来は、臨床試験データを書面や手入力で伝達

EDCの導入により、臨床試験データの転送を自動化

# DCT事業の成果（例①）参加全施設によるDCT模擬治験の実施

## 臨床研究中核病院一覧

+パートナー医療機関

= オールジャパンでの実施体制

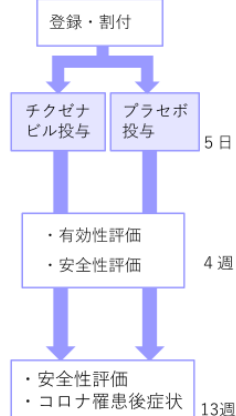


KYUSHU UNIVERSITY

## 治験概要

- 対象疾患：SARS-CoV-2感染症（COVID-19）（軽症）
- 被験薬：チクゼナビル錠75mg  
[用法・用量] 1回1錠を1日2回、5日間連続で経口投与する
- 治験の目的：軽症COVID-19に対するチクゼナビル経口投与の有効性と安全性を検証する（第Ⅲ相医師主導治験）
- 治験デザイン：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較

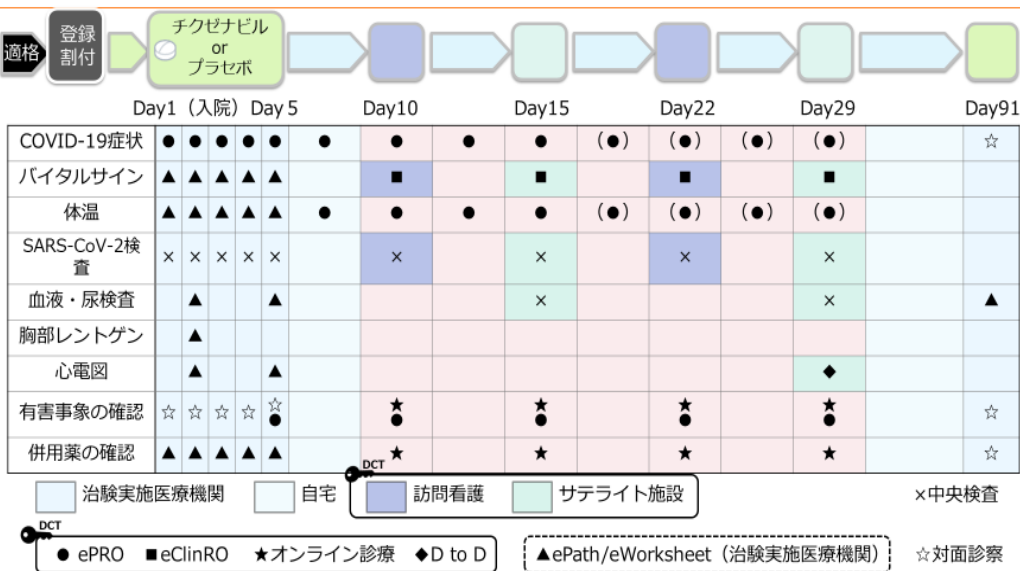
## ■ フローチャート



10

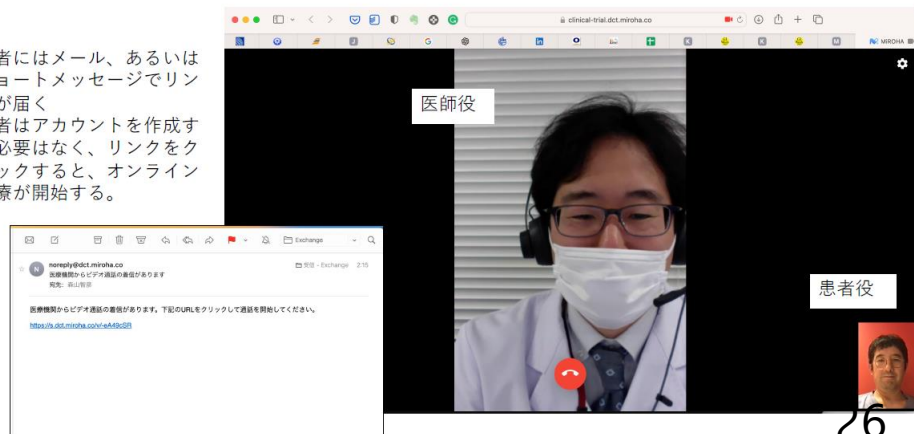
KYUSHU UNIVERSITY

## 登録・割付～観察期間



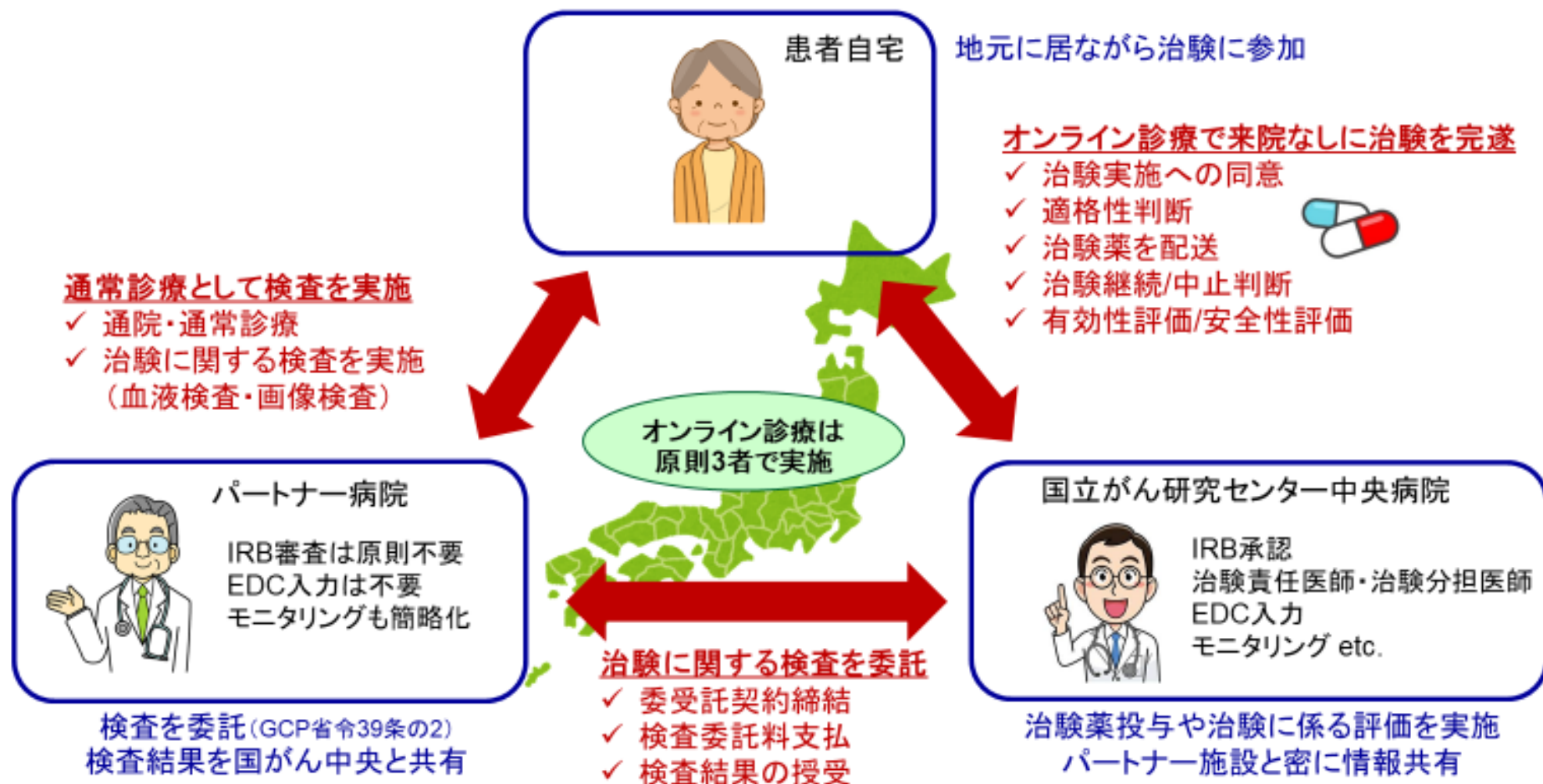
## パートナー医療機関を活用した、模擬治験におけるオンライン診療の実施

患者にはメール、あるいはショートメッセージでリンクが届く  
患者はアカウントを作成する必要はなく、リンクをクリックすると、オンライン診療が開始する。





# 国内オンライン治験の仕組み(今夏から患者登録開始)



## 参考資料



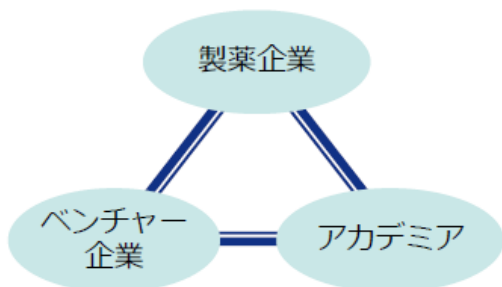
# 革新的創薬に向けた足下の取組について

- 昨年の9月の医薬品産業ビジョン2021の策定以来、6回の実務者WGをはじめとして実務的な官民の意見交換を実施し、まずは革新的創薬に重点を置いて議論。医薬品の品質確保・安定供給についても、今後、経済安全保障の観点も踏まえながら議論を行っていく。
- 意見交換の内容も踏まえ、以下の考えで足下の検討・取組を進めつつ、今後も官民での議論を継続。

## <革新的創薬に向けた足下の取組の方向性>

- ① 医薬品研究開発の複雑性・専門性の高まりから、我が国の創薬力の維持・向上や国民への革新的な医薬品の供給継続には、協業によりイノベーションが創出される「エコシステム」が必要不可欠。
- エコシステムにおける協業関係は、医薬品関連分野以外も含めて幅広いものが想定される。しかし、その根幹は医薬品に直接関わる製薬企業、アカデミア、ベンチャー企業であり、現時点では、これらの者間で十分な協業関係を築けているとはいえない我が国の現状を考慮すると、まずはその関係の深化を図りつつ、エコシステムの拡張の方向性を引き続き検討する必要がある。
- ② また、従来、我が国は化成品分野で強みを有してきたが、今後は、成長領域として重要性が増すバイオ医薬品、その革新性が着目される再生医療等製品の分野での進展が求められる状況にあり、製造設備・人材育成などを通じて国内基盤を構築していく。
- ③④ こうした取組と併せて、医薬品研究開発を効率的に行うことができる環境整備の取組を継続することも重要であり、
  - ・ 医薬品のライフサイクルの各段階で活用が期待される医療情報についてはデータ基盤の充実や活用できる環境整備、
  - ・ 医薬品の上市に当たって必要な臨床試験の効率化や承認審査のさらなる迅速化、
 について、検討・実施していく。

### ①創薬エコシステム構築促進



### ②バイオ医薬品・再生医療等製品の進展

### ③医療情報のデータ基盤充実・活用環境の整備

### ④臨床試験の効率化や承認審査のさらなる迅速化

## ① 創薬エコシステム構築促進

- ・ 国内外の製薬企業・アカデミア・ベンチャー企業が、気軽・定期的に集まる場の構築等を検討。（当該場の開催数）
- ・ 複数の企業とアカデミアが連携し、国費と民間資金等からなる複数年度のマッチングファンドによる研究開発支援を実施。（当該ファンドによる研究開発に要した総事業費）
- ・ AMEDの認定を受けたベンチャーキャピタル（VC）による一定以上の出資を要件として、創薬ベンチャーが実施する実用化開発等を支援。（当該事業のベンチャー採択件数）

## ② バイオ医薬品・再生医療等製品の進展

- ・ 製薬企業やCDMO/CMO（開発製造受託企業）において平時は企業ニーズに応じたバイオ医薬品を製造し、有事に官の要請によりワクチン製造へ切り替えられるデュアルユース生産設備に加え、バイオ医薬品製造に不可欠な部素材の製造拠点等を整備。（当該事業の採択件数）
- ・ バイオ医薬品の製法開発等を担う人材育成のために実施している研修について、製薬企業の協力も得つつ、新規モダリティへの展開や研修機会増加、実技研修の場の多様化、就学中の者へ人材育成することなどを検討。（当該人材育成研修の回数や受講者数）

## ③ 医療情報のデータ基盤充実・活用環境の整備

- ・ 「全ゲノム解析等実行計画」の着実な実行のため、新規症例に対する本格解析、経時的な臨床情報の収集等といった戦略的データの蓄積、蓄積データの研究等のためのフォーラム構築や基盤構築を実施。（データの収集規模・利活用件数）
- ・ AMEDが支援した研究開発で得られたゲノム情報及びその他の医療情報活用のための連携基盤（CANNDs）の構築に向けた、利用者目線の手続きの整備やワンストップサービスの提供、拠点間連携の推進等を実施。（データの収集規模・利活用件数）
- ・ 企業ニーズに応じた疾患登録システム（レジストリ）改修の支援等を通じて疾患登録情報を用いて効率的な治験が実施できる環境を整備。（データの収集規模・利活用件数）
- ・ 医療情報の仮名化データの企業への提供も想定した積極的に利活用する法制度の在り方、認定事業者等のデータ取扱いの見直しによる有用性の高いデータを提供できる匿名化のあり方、多様な医療情報の連結・収集に向けたNDB（全国データベース）などのビッグデータとの連結や急性期病院以外の医療機関・自治体等のデータ収集を促進する方策を検討。（検討・結論）

## ④ 臨床試験の効率化や承認審査のさらなる迅速化

- ・ 患者の来院に依存しない分散化臨床試験の導入に向けたガイダンスの策定・治験依頼者から被験者への治験薬直接配送の可否の検討、産業ニーズを踏まえた治験実施のための産業界と臨床研究中核病院との対話の場の設置、治験の計画立案等を担う生物統計家等の専門化育成・業界定着のための検討の場の設置を実施。（策定・結論・開催）



## 臨床試験の効率化や承認審査のさらなる迅速化①

## 目指す姿と解決すべき課題

- 治験における新たな解析手法や実施手法の導入や再生医療等製品の承認事例の増加等により、以下のような課題が顕在化しており、産官学での最新の知見の共有や運用の明確化に向けた対話の促進により、開発の予見性の向上、研究開発の推進を図る。
- 諸外国で実装が始まっている患者の来院に依存しない治験（分散化臨床試験）導入に向けて、ルール作りや運用上の課題の検討が必要。
- 細胞等を用いるため品質が均一でなく、有効性の確認に時間がかかる等の再生医療等製品の特性を踏まえた審査の要件等の明確化が必要。
- 産業界のニーズ（例えば、症例集積能力の向上や治験コストの不透明）を踏まえた治験実施環境の更なる整備が必要。
- 治験の計画立案や結果の解析を行う生物統計家等の人材が海外に比べて不足しており、産官学協力の下での育成が必要。

## 対応の方向性

## ＜薬事における運用の明確化＞

- 分散化臨床試験の導入に向けたルール作り
  - ・ オンライン治験を行う際のデータの信頼性確保等に際して、治験依頼者等が留意すべき点について、ガイダンスの策定を行うことで実施に向けた予見可能性を向上。
  - ・ 運用上の課題である治験依頼者から被験者への治験薬の直接配送の可否について検討。
- 開発の予見性の向上に資する再生医療等製品の承認審査において求められる要件や考え方の検討  
(主な検討事項)
  - ・ 再生医療等製品の特性を踏まえた承認審査等における要件・考え方の明確化
  - ・ 新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の見直しや運用の改善の促進 等

## 臨床試験の効率化や承認審査のさらなる迅速化②

## 対応の方向性

## &lt;産官学での連携を通じた最新の知見の共有&gt;

- 臨床研究中核病院等の拠点整備
  - ・ 産業界のニーズを踏まえた治験環境の整備につなげていくため、産業界と臨床研究中核病院による対話の場を設け、治験を巡る様々な課題について問題意識の共有や国内外の先進的な取組の周知を実施。
- 生物統計家等の人材育成
  - ・ 産業界と行政、臨床研究中核病院との情報共有の場等を通じて、職種毎に求められる人材像（専門知識等）やその規模を明確化。
  - ・ ニーズに即する新職種の育成や定着にむけて産官学で連携して取り組むための検討の場を創設。

## 対応の方向性に基づく K P I

- 分散化臨床試験
  - ・ オンライン治験の信頼性確保関係（ガイダンス策定）：令和4年度措置、直接配送の可否についての検討：令和4年度検討・結論
- 再生医療等製品の承認審査において求められる要件や考え方の検討
  - ・ 承認審査等における要件・考え方の明確化：通知・事務連絡（Q&A等）による明確化
  - ・ 生物由来原料基準の見直しや運用の改善の促進：関係法令の改正及び通知・事務連絡（Q&A等）による明確化 等
- 医薬品や再生医療等製品を開発する業界団体と臨床研究中核病院による情報交換のための会議について、令和4年中に第1回を開催。以後、定期的に開催。

## 医薬品製造販売承認

販売名:一般名	承認年月	効能又は効果	レジストリ(RWD)
マイオザイム点滴静注用: アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	2007.4	糖原病Ⅱ型	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ノバスタンHI注、スロンノンHI注: アルガトロバン水和物	2011.5	ヘパリン起因性 血小板減少症2型	治験実施施設において、抗トロンビン薬を使用しなかったHIT2型患者のデータをレトロスペクティブに収集し、外部比較対象として利用
プログラフカプセル: タクロリムス水和物	2013.6	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	本邦におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ストレンジック皮下注: アスホターゼ アルファ	2015.8	低ホスファターゼ症	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用

平成27年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター)等において構築する疾患登録システム(患者レジストリ)を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究」分担研究報告書「治験対照群としての疾患登録情報の活用について」より引用、一部改変

表 2-1 欧米におけるリアルワールドデータを活用した承認申請の事例

製品名 (一般名)	適応症	承認年	承認形態	活用方法/ データソース#
MYOZYME® (Alglucosidase alfa)	ボンベ病	2006 (米)	新有効成分	外部対照群/ 医療記録
		2006 (EU)	新有効成分	外部対照群/ 医療記録
BAVENCIO® (Avelumab)	転移性メルケル細胞 癌	2017 (米)	新有効成分	外部対照群/ EHR、文献
		2017 (EU)	条件付き承認	外部対照群/ EHR、レジストリ
BRINEURA® (Cerliponase alfa)	神経セロイドリポフ スチン症 2 型	2017 (EU)	新有効成分	外部対照群/ レジストリ
		2017 (米)	新有効成分	外部対照群/ レジストリ
KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)	再発または難治性 B 細胞性急性リンパ芽 球性白血病	2018 (EU)	新有効成分	観察研究/ レジストリ
INVEGA SUSTENNA® (Paliperidone Palmitate)	統合失調症	2018 (米)	ラベリングへの 臨床試験成績データ 追加	その他/ Pragmatic clinical trial
IBRANCE® (Palbociclib)	男性のエストロゲン 受容体 (ER) 陽性、 HER2 陰性の局所進 行または転移性乳癌	2019 (米)	適応追加	観察研究/ EHR、クレーム、 安全性自発報告 DB
XPOVIO® (Selinexor)	再発または難治性の 多発性骨髄腫	2019 (米)	新有効成分	外部対照群/ EHR
BALVERSA® (Erdafitinib)	局所進行性または転 移性尿路上皮癌	2019 (米)	新有効成分	外部対照群/ EHR

データソース: 調査結果 2: リアルワールドデータを活用した承認申請に関する事例

# 参考文献に明記されていない場合は医療記録と記載している。紙カルテなどに基づいていると想定している