

be more or less than the average of the scores. Final scores are based on the written reviews and the review committee discussion.

Critique 4: CTSA Clinical Research Design, Biostatistics, Clinical Research Ethics, Participant and Clinical Research Interactions, Community Engagement and Research, and Regulatory Knowledge and Support

Investigators: If part of the proposal, do core/resource Directors have the appropriate training, experience and resources to assume leadership roles of their respective units? Have the Program Director, co-Program Director(s) and Director(s) and co-Director(s) of these key resources committed sufficient time to devote to this Program? Will the Directors have the authority to implement best practices identified at Steering Committees at their Institution? Are the administrative and professional staff appropriately trained and well suited to carry out this work?

Clinical Research Design and Biostatistics: What types of support and resources will be in place to ensure all clinical and translational research designs are sound and that statistical analyses are appropriate and rigorous? Will this training include conflict of interest, federal codes requirements, guaranteeing privacy and safety of research participants, especially as pertaining to vulnerable populations? Are there plans for creation and innovation in developing the application of these topics to clinical research? As applicable, will this resource be sufficient for intra- and inter-institutional operations?

Participant and Clinical Interactions, and Ethics: Will human subject participation in clinical research protocols be encouraged? Will the institution work with underserved populations in clinical research? Has the applicant adequately described and justified the resources to be provided? Will PCI resources meet the highest standards for subject safety, quality of science and statistical and ethical design? Is the application of Good Clinical Practice guidelines appropriate? Will resource utilization be tracked and are mechanisms proposed to adapt resources to the needs of investigators? Will the resources provided serve small as well as large studies or trials?

Community Engagement and Research: Will this effectively involve the community in which the CTSA institution resides, both the public and practitioners, in clinical and translational research priority setting, participation, and follow-up? Are there adequate plans to train researchers, trainees, and scholars in the methodology of community/population-based research and outreach? Will the resource foster long-term bidirectional relationships between the CTSA institution and the community for their mutual benefit? Will the research interests of center, department, or institute (C/D/I) faculty contribute to an intellectually stimulating environment?

Regulatory Knowledge and Support: Will this resource provide "researcher-focused" support for regulatory compliance and management? Is the resource well integrated with biomedical informatics and participant and clinical interactions? Is there duplication of IRB responsibilities? Does the institution have experience in working with multi-site trials and with the FDA with respect to studies involving investigational new drug application procedures? Will CTSA staff members be available with the necessary experience in working with the FDA and in ensuring that standards for reporting adverse events are met? Are criteria for identifying a research participant advocate sound?

Strengths and Weaknesses: Briefly summarize the most important points of the Critique, addressing the strengths and weaknesses of this part of the application in terms of the review criteria.

Score (Critique 4): This score is informational only and is not to be averaged with other critique scores to reach the final official score (one number) for this application; the official, final score may be more or less than the average of the scores. Final scores are based on the written reviews and the review committee discussion.

Critique 5: CTSA Translational Technologies and Resources; Pilot Studies

Investigators: If part of the proposal, do core/resource Directors have the appropriate training, experience and resources to assume leadership roles of their respective units? Have the Program Director, co-Program Director(s) and Director(s) and co-Director(s) of these key resources committed sufficient time to devote to this Program? Will the Directors have the authority to implement best practices identified at Steering Committees at their Institution? Are the administrative and professional staff appropriately trained and well suited to carry out this work?

Development of Novel Clinical and Translational Methodologies: Is there an active program of research in novel methodologies? Is the outcome likely to benefit the center, department, or institute (C/D/I)? Is there a plan to involve new investigators? Will these activities be integrated with the CTSA as a whole?

Translational Technologies and Resources: Is the plan to identify technologies to be offered appropriate? Will resource utilization and evaluation be adequate? Is their flexibility in types of resources to be offered? Will faculty members be encouraged to pursue research in areas that develop translational methodologies?

Pilot and Collaborative Translational and Clinical Studies: Is there an adequate plan to solicit proposals, to prioritize the projects and to review their methodology and research performance? Will the expected benefits to the CTSA and to the wider research community be measured and tracked?

Will lessons learned be shared?

Strengths and Weaknesses: Briefly summarize the most important points of the Critique, addressing the strengths and weaknesses of this part of the application in terms of the review criteria.

Score (Critique 5): This score is informational only and is not to be averaged with other critique scores to reach the final official score (one number) for this application; the official, final score may be more or less than the average of the scores. Final scores are based on the written reviews and the review committee discussion.

Critique 6: CTSA Training (all applications require K-12, other components optional)

Research Education and Career Development: Do the Research Education, Training and Career Development components strengthen the training and career pathways for all clinical and translational research professionals and team members? Can increased efficiency shorten the period of training? Does the institution have a sufficient pool of academically strong trainees and commensurate experienced and well-qualified mentors to justify the career development pathways that are proposed? Will the curricula and courses proposed provide appropriate training in clinical and translational research relevant to a broad range of specialties? How will trainee registration for higher degrees in clinical research be encouraged? Has the Program Director committed adequate time to program administration?

Preceptors/Mentors: This criterion assesses the caliber of mentors as researchers, including successful competition for research support in areas directly related to the proposed research training or career development program. What is the overall quality of mentors' research, their publication record, and their successful competition for research support in areas directly related to the proposed training program? How strong is their record as mentors?

Trainee Recruitment, Selection and Retention: This criterion evaluates the quality of the applicant pool and the plan for selection of individuals for appointment to the training or career development program. Specifically, what is the quality and size of the applicant pool? Are the recruiting procedures, trainee selection criteria, and retention strategies appropriate and well defined?

Mentored Career Development (K12) and Research Program Design: This criterion will assess the likelihood that the proposed career development and research plans will contribute significantly to the scientific development of the candidate scholars to successfully pursue clinical and translational research careers. Reviewers will evaluate whether the proposed plans include appropriate course work and/or activities to achieve program goals. The scientific quality, technical merit and degree of relevance of the proposed research projects the scholars will be pursuing will be evaluated.

Pre-doctoral Research Training Component (T32): The quality of the proposed training program will be considered as well as whether the requested number of trainee positions is appropriate for the planned research training program. Does the proposed training program provide appropriate courses for clinical and translational science research? Are appropriate programmatic activities incorporated into the training program?

Research Training Record: This criterion evaluates the past research training record of both the program and the designated mentors. How successful are former trainees in seeking further career development and in establishing productive scientific careers? Evidence of further career development can include successful completion of the Ph.D., receipt of fellowships, career development awards, additional training appointments, and similar accomplishments. Evidence of a productive scientific career can include a record of successful competition for research grants, receipt of special honors or awards, a record of publications, receipt of patents, promotion to scientific positions, and any other measure of success consistent with the nature and duration of the training received. What is the track record of the mentors in directing pre-doctoral training or the potential of those mentors lacking a track record?

Research Education Component: Review considerations include the quality, innovation and content of courses and adequacy of the syllabus; the scientific qualifications and experience of the faculty; the criteria for selecting participants; efforts to publicize the availability of the program to potential participants.

Training in the Responsible Conduct of Research: Assess the applicant's plans for training in the responsible conduct of research on the basis of the appropriateness of topics, format, amount and nature of faculty participation, and the frequency and duration of instruction for the research education, training and career development components

Evaluation and Tracking of Research Education, Training, and Career Development: Is the plan adequate to determine progress and outcome measures for each of the research education, training and career development components? Does it include a system for tracking participants following program completion to determine success or failure of the program? The tracking would include information on program publications; grant proposals and awards, and career trajectory of the trainees that were supported in the program. If an Advisory Committee is proposed, are plans adequate and appropriate to ensure proper monitoring of the research education, training and career development components? Are there means to modify the research education, training and career

development components based on appropriate recommendations from the Advisory Committee?

Training Environment: Does the applicant adequately demonstrate that a program for awarding higher degrees in clinical research is in place? Is there a strong training record at both institutional and faculty levels?

Strengths and Weaknesses: Briefly summarize the most important points of the Critique, addressing the strengths and weaknesses of this part of the application in terms of the review criteria.

Score (Critique 6): This score is informational only and is not to be averaged with other critique scores to reach the final official score (one number) for this application; the official, final score may be more or less than the average of the scores. Final scores are based on the written reviews and the review committee discussion.

Critique 7/8: CTSA Integration and Overall (Note: critiques to be amended as needed based on discussion at the review meeting)

Integration: How well will the components of the CTSA be integrated with each other? Are there plans to integrate CTSA activities into all the relevant schools and clinical research sites that participate in clinical and translational science in the applicant institution? Is there a commitment to integrate the CTSA into the institution and into a national network of CTSA's and also to reach out to the local community? Will this integration be reflected in the senior leadership and decision-making processes of the CTSA? Is the CTSA program integrated, cohesive, synergistic, adaptable, and potentially more effective than what currently exists?

Overall: Will the proposed CTSA significantly impact the overall quality of clinical and translational science at the proposed center, department, or institute (C/D/I)? Does the program make only modest incremental improvements to an already strong program? Will significant value be added to existing resources? Will the proposed program significantly enhance/improve patient interaction resources, career development and training, informatics, research design, ethics, and interactions with human subjects? Does the applicant acknowledge potential problem areas and consider alternative tactics?

Is the Institutional commitment sufficient? Is the training program appropriate and well integrated with the goals of the CTSA? Will the proposed program provide adequate support for clinical and translational investigators as well as for the development of new knowledge that drives the discipline of clinical and translational research? Are the key components of the CTSA adequately described? Does the program make only modest incremental improvements to previously-supported programs, or will significant value be added? Will the resources be equitably distributed among different disciplines (e.g., pediatrics, medicine, pre-clinical research)?

Strengths and Weaknesses: Briefly summarize the most important points of the Critique, addressing the strengths and weaknesses of the application in terms of the review criteria.

Score (Critique 7/8): This score is informational only and is not to be averaged with other critique scores to reach the final official score (one number) for this application; the official, final score may be more or less than the average of the scores. Final scores are based on the written reviews and the review committee discussion.

Contact Information

For further information about the Clinical and Translational Science Awards and the CTSA Consortium, please contact:

Anthony R. Hayward, M.D., Ph.D.
Director
Division of Clinical Research Resources
National Center for Research Resources
National Institutes of Health
One Democracy Plaza, Room 906
6701 Democracy Boulevard, MSC 4874
Bethesda, Maryland 20892-4874 (20817 for express mail)
Telephone: 301-435-0790
Fax: 301-480-3661
HaywardA@mail.nih.gov

For information related to Peer Review, please contact:

Mohan Viswanathan, Ph.D.
Scientific Review Administrator
Office of Review
National Center for Research Resources
National Institutes of Health
One Democracy Plaza, Room 1084
6701 Democracy Boulevard, MSC 4874
Bethesda, Maryland 20892-4874 (20817 for express mail)

Telephone: 301-435-0829
Fax: 301-480-3660
mv10f@nih.gov

National Center for Research Resources • 6701 Democracy Boulevard MSC 4874 • Bethesda MD 20892-4874 • 301-435-0888

[[Home](#) | [Accessibility](#) | [Contact Us](#) | [Copyright](#) | [Disclaimer](#) | [FOIA](#) | [Privacy](#) | [Site Map](#)]
[[Biomedical Technology](#) | [Clinical Research](#) | [Comparative Medicine](#) | [Research Infrastructure](#)]



National Institutes of Health (NIH)
Bethesda, Maryland 20892



Department of Health
and Human Services



大津 敦 国立がんセンター東病院 臨床開発センター長

A. 目的

すでに新規薬剤開発は国際共同治験で行われることが一般化しているが、わが国は規制面での問題や施設の基盤整備の遅れなどから十分な参加が進んでおらず、結果として新薬承認の遅れを引き起こしている。本研究班全体では遅れを取っている国際共同治験への参加の推進および施設の体制整備に向けての提言を行うこととしているが、その中で分担研究としてがん領域でのアジア諸国の国際共同治験事情とわが国での臨床拠点体制整備への提言を行うため、調査および考察を行った。また、現在までに実施した国際共同治験での経験をもとに、わが国での今後のグローバル臨床拠点体制整備に関する提言を行う。

B. 方法

アジアの中で最も国際共同治験の経験を有する韓国の主な研究者から、聞き取りおよびメールでの調査を行い韓国での国際共同治験実施体制および施設での基盤整備の現況に関して実態の把握を行った。消化器がん領域で実施した国際共同治験での経験をもとに、わが国での実施体制および施設の体制整備の問題点を明らかにし、さらに企業への調査をもとに国際共同治験におけるわが国の治験の質に関する海外との比較を調査した。

C. 結果と考察

1) がん領域の臨床試験の特殊性

わが国のがん領域での臨床試験はすべての医療分野の中でも最も進んだ領域である。JCOG、WJOG、JALSG などをはじめとした研究者主導臨床試験グループが古くから活動しており、臨床試験に対する教育と啓蒙活動もそれらのグループが積極的に行ってきた。昨今のEBMの概念の普及やがん関連学会での認定医・専門医制度の確立やガイドラインの整備も相俟って臨床試験に対する研究者の理解度は他の領域に比べ非常に高い状況にあり、国際共同治験へのわ

が国からの参加もここ数年で劇的に増加しつつある。

2) アジア諸国での国際共同治験体制:現状と問題点

韓国・中国・台湾などの近隣アジア諸国はわが国よりも国際共同治験への参加経験が豊富。いずれも1施設あたりの規模が日本よりもはるかに大きい。韓国では政府の後押しでグローバル拠点病院のネットワークを形成している(KO-NET)が、主にはがん以外の領域での実績が大半。国際共同治験への参加意欲は韓国が最も高く、Scientific interest が主な動機であるが、各施設とも非常に competitive である。施設としての基盤整備はわが国より進んでいるが、十分な英語対応ができるCRCやDMなどは限られている。一方、中国は審査体制や知財保護が不十分などの問題がある。治験届け提出から登録開始まで1年程度かかる問題や組織の国外提供を認めていないなどの問題から現時点では早期開発治験、POC試験などへの参加はおそらく困難と考えられる。各国ともPhase Iの経験は乏しく、現状では日本の方が上であるが、昨今韓国の主要施設は早期開発治験へも積極的に取り組み始めており、わが国に追いつきつつある。外資系企業では、従来日本はAsia-pacific regionからは独立していたが、最近は組み込まれつつあり、アジアの中心拠点を中国や韓国におく企業が増えつつある。

3) わが国での国際共同治験への取り組み

消化器がん領域では国内の主要ながん専門施設(10-15施設)で、国際共同治験への積極的な取り組みを開始しており、すでに10以上の国際治験を経験している。すでに登録が終了している国際共同治験でのデータでは、逸脱やSAEなどの発生率では日本は最も少ない。企業のモニタリングでカバーしている部分はあるが、わが国の実施施設の質は非常に高いとの評価を受けつつある。英語対応に関しては、徐々

に慣れつつあるが、まだ施設内で完結していない部分も多い。胃がん領域ではすでに日本と韓国が新薬国際開発の中心となっている。国際共同治験のリーダーとして活躍するには、最も肝要なことは研究者の意欲と能力である。国際共同治験を調整しているリーダーは必ずしも有名施設や最多登録施設の研究者ではない。Phase I に関しては、わが国と海外との時差が消失しつつあり、First in human の試験も行えるようになりつつある。

D. 結論（提言）

以上の調査に基づきグローバル拠点整備に関して下記の事項を提言する。

- ① 選定に際しては、研究者および病院幹部が十分理解し、意欲的な施設に限定すべき。意欲は実績としてあらわれるため、名前だけで実績のない施設は選ぶべきではない。
- ② がん領域は上述のような特殊性があるため、他の領域とは切り離して考えるべき。
- ③ 国が施設を指定することはむしろ逆効果。実績をあげた施設に優秀な CRC や DM を雇用できるような研究費を配分すべき。それなりの

高額で雇えるような人件費にしてほしい。従来のような低額での人件費であれば不要。

- ④ 英語対応可能な CRC や DM を育成するための教育・研修の場を設定する。また、韓国や台湾などの CRC との人事交流を推進する必要がある。
- ⑤ 主要な拠点病院へ治験参加患者が増えるようなネットワーク構築を促す。進行中の国際共同治験に関する情報を積極的に流す方を考えていく必要がある。
- ⑥ わが国の 1 施設当たりの規模は諸外国の主要施設と比べかなり小さい。数勝負の Phase III での競争力は世界的にみるとかなり厳しい。将来的には早期開発の試験により集中していくべきと考える。
- ⑦ 実力のある研究者の育成がきわめて重要。特に英会話力の向上が必須。Phase III のような大規模試験をわが国がリードするためには、国際的に通用する人材の育成が必須である。各領域のリーダー育成のために、産官学共同で国際共同治験に関する討論ができる場を積極的に設定することを提言する。

胃癌での新薬開発における日本のアドバンテージ

- 欧米より高い疾患頻度
- 手術や内視鏡治療などの治療成績が欧米よりも良好
- 圧倒的多数の基礎研究成果
- 消化器内科医の多くが内視鏡検査・治療にも関与(いわゆるproof of concept studyが行いやすい)

国内で進行・計画中の胃癌開発治験: (すべて国際共同開発を目指している)

agents	phase	併用薬
First line		
Trastuzumab (anti-HER2 Ab)	III	with XP
Bevacizumab (anti-VEGF Ab)	III	with XP
Cetuximab (anti-EGFR Ab)	III	with XP
AZD2171 (VEGFR TKI)	III	with XP
Sorafenib (multi-target TKI)	I / II	with S-1+CDDP
Sunitinib (multi-target TKI)	I / II	with S-1+CDDP
Second line -		
Lapatinib (HER1/2 TKI)	III	with paclitaxel
Nimotuzumab (anti-EGFR Ab)	II	with irinotecan
RAD 001 (mTOR inhibitor)	III	—

登録状況: AVAGAST (2007/10-2008/11)

Country	CRThs Activated	CRThs Actively Screening	Number Patients Screened	Number Patients Screen Failed	Number Patients Randomised	Number Patients On Treatment
Australia	4	4	19	2	17	12
Belgium	1	1	9	1	8	5
Brazil	12	12	105	23	73	56
China	2	2	7	1	6	6
Costa Rica	1	1	15	2	12	9
France	4	4	14	5	9	5
Germany	6	6	23	5	18	8
Hong Kong	2	1	6	0	6	5
Italy	7	7	46	4	42	22
Japan	14	14	212	24	188	93
Korea	6	6	154	11	153	56
Peru	5	5	57	24	33	21
Russia	12	11	123	12	110	63
Singapore	2	2	6	0	5	2
Spain	5	5	34	4	30	11
Taiwan	2	2	24	7	17	8
United Kingdom	3	3	14	0	14	7
USA	25	9	39	10	28	16
Study Totals:						
	CRThs Activated	CRThs Actively Screening	Number Patients Screened	Number Patients Screen Failed	Number Patients Randomised	Number Patients On Treatment
	113	95	917	135	769	405

現在進行中の分子標的薬: NCCHE GI group (2008-9)

薬剤

海外での時相

VEGF trap (anti-VEGF)	III	
MK2461 (c-MET TKI)	I	Collabo. with Korea
AMG655 (TRAIL agon-Ab)	I	
TAK285 (HER 1/ 2 TKI)	I	First-in-human
MK0646 (anti-IGFR Ab)	II	
AUY925 (hsp90 inhib)	I	
E7050 (c-MET TKI)	I	First-in human
MK1496 (PLK TKI)	I	First-in human
MK1775 (Wee 1 inhib)	I	

早期開発治験では海外との時差が縮まっている

国際共同治験の計画・実施での経験から得たもの

Principal Investigator として

- 各国の保険医療体制や新薬承認状況、標準治療の違い
- 国際共同治験の立案から開始までの仕組み
- 各国の臨床試験基盤整備状況の格差
- 各国の規制面での違い
- 企業間のconflictをどう調整するか
- 日本が主導権を握れば治験開始までの遅れはなくなる

各国・企業の文化や医療体制の違いをどう受け入れるか

国際共同治験実施に際して

施設治験責任医師として

- 研究者の強い意欲
- 治験管理室の基盤整備(実際上は国内治験+α程度)
- 院内各部署との調整がより多くなる
- 症例登録commitment の実行
- 診療グループとしてのまとめ、サポート体制

実績を作らなければ企業からは相手にされない

Ko-NECT: Korean network for global trials

Strong Supporting Plan

❖ Supported plan for Clinical Centers by MOHW

- 9 Regional centers designated in 2004-2006
- Support for Facilities, Operation systems, R&D etc.
- \$ 0.5 ~ 1 million/center/yr for 5 years

Regional Clinical Trial Center Network Program
- 03R46 : spreading state of art environments



❖ Ko-NECT

(Korea National Enterprise of Clinical Trials)

- Clinical Hub of North-East Asia
- Regional centers will be increased by 15 centers until 2010
- Regional centers will be network
- Training center and Development center to support clinical trials

➢ MOHW : Ministry of Health and welfare

韓国での臨床研究支援体制状況

- 研究者の能力: 4-5名のリーダーは企画・実施力とも非常に高い
- 研究支援者の能力: ばらつきがあるが、各施設とも数名程度英語対応のできる優秀な人材を確保している
- DM、データ解析の体制: majorな施設はほとんど有している
- 医療機関同士のネットワーク・交流: competitive
- 臨床試験に関するインセンティブ: 研究者・患者とも非常に高い

韓国での臨床研究支援体制状況

- 人材確保・育成システム：詳細は不明だがほぼ日本と同じ状況？
- IRB：日本よりも頻回に開催しているが、あまり細かなチェックは入らない？
- 国家戦略：Ko-NECTで積極支援。しかし現状はよいネットワークというより施設間での激しいcompetition
- 臨床研究推進予算：いわゆる研究者主導臨床試験への国からのサポートはほとんどない。
- 早期開発に対する取り組み：研究者の学問的興味と資金を得ることから近年積極的に取り組んでいる。しかし基礎の裾野がまだ狭い。

東アジア各国研究者の状況

消化器がん関係

- 韓国のリーダーはみな米国留学経験者でaggressive & competitive
- 中国のリーダーはまだ未成熟(勢いのある若手がいない)
- 香港のリーダーは調整はうまいがオリジナリティーはない
- 台湾のリーダーは比較のおだやかだが能力は高い
- いずれの国も日本より個人主義が強い。英会話力は上
- 肺癌はT.Mok(香港), HCCはAL Chen(台湾)、胃癌は日韓

Priorityを取るのに大事なのは国というより人ではないか？

国際共同治験における経験を通して

各種データおよび情報から

- 日本の治験は、「高い、遅い、まずい」から「高い、遅くない、まずくない」になりつつある
- コアの研究者は各国とも顔ぶれにほぼ変化ない
- 最も意欲的な韓国内でも施設間の意見の相違や衝突は頻繁
- 中国という国に対する信用度はいまだ低い。ただし、トップの数施設はそれなりの評価を得ている。(はずされない)
- 台湾や香港のような小国からもアジアを仕切るリーダーがでている

A. 目的

現在基幹病院で行われているグローバル試験は、がん領域（消化器系を中心）および True Endpoint 試験（主に循環器、骨粗鬆症等）が中心である。Primary Care（高血圧、脂質代謝改善、糖尿病等）はグローバル試験として行わなくとも、クリニックや Site Management Organization（以下、「SMO」という）の貢献が大きく症例獲得が日本においても効率よくおこなわれている。

グローバル臨床研究拠点の将来像は国際的なレベルで Proof of Concept 試験（以下、「POC 試験」という）が実施可能な基幹病院および臨床研究者の育成であり、大学中心で行われた非臨床研究成果を Phase I、Phase II で実施（橋渡し研究）するアプローチも可能なインフラ整備である。

アジア各国の国際共同治験の実施医療機関における現状を調査し、日本においてグローバル試験を実施する上で重要な対策について議論する。

B. 方法

香港、韓国、台湾において実施したアジアにおける臨床試験において各プロジェクト担当者に以下の示すアンケートを行い、回答を入手した。その結果に基づいて共通点を列挙した。最後に、日本に必要な要件について記載した。

- ◆ 臨床研究が積極的に行われている医療機関（1つ又はいくつかの例）における研究実施体制（組織、研究者・研究支援者・事務部門の役割・業務範囲等）
- ◆ 研究者の研究企画立案能力、研究実施能力
- ◆ 研究支援者の研究サポート能力
- ◆ データマネジメントやデータ解析等のための体制
- ◆ 研究者、研究支援者、事務部門等における英語対応状況
- ◆ 臨床研究に関する医療機関同士のネットワーク、人材交流等の状況
- ◆ 研究者、研究支援者等に対する臨床研究実施のインセンティブ

- ◆ 被験者に対する臨床研究参加のインセンティブ
- ◆ 臨床研究に携わる人材の確保及び育成のためのシステム

C. 結果

(1) アジア各国の治験現況

1) 香港・シンガポール

1. 英語に familiar であること（英語の Electronic Data Capturing（以下、「EDC」という）での対応）
2. 臨床研究コーディネーター（Clinical Research Coordinator（以下、「CRC」という））の貢献度が高いが、医師としての責任感も強い（契約に対する考え方の相違）。
3. 都市国家であり、香港のすべての病院をマネージする Clinical Management System（電子カルテ）が構築されており、他の病院患者も含めスクリーニングが容易で大規模となる。1病院の来院患者数も多い。
4. Investigator の研究費使用が容易。
5. CRC が院内のすべての業務を Investigator と手がける（重篤な有害事象の報告、審査の依頼に係る手続き等）。スポンサーのサポートは必要がない。
6. 米国の治療ガイドラインを受け入れる場合が多い。
7. 投与量が欧米と同様の用量設定であっても臨床試験の実施を了解する Investigator が多い。（国際共同治験への参画の希望が高い）

2) 台湾

1. 大学病院、基幹病院を中心に臨床試験を実施。
2. 教育・研修は基本的に英語にて実施。詳細な議論のみ中国語を使用。

3) 韓国

1. 保険で償還される承認薬剤が少なく、承認されても販売しないケースもある。そのため、治験参加が患者の Incentive になっている。

2. 大学病院、基幹病院が4000床レベルであり、1病院における患者が豊富。
3. EDCを含むIT関連のサポートチームが実施医療機関にいたるため、治験の進行がスムーズ
4. 英語による書類の受け入れがほぼ問題なくなった。会話はまだ英語のみでは難しい場合が多い。

(2) アジア治験における共通のポイント

- 1) 臨床試験において、Investigator のモチベーションが高い。その理由は国際的研究への参画による名声を望むことと考えられる。特に Publication に対する興味が大きい。
- 2) 臨床試験の実施の各国の許可 (IND) は基本的に各国における販売承認 (NDA) と異なる審査であり、IND 許可は臨床研究の推進の目的の意味合いが強い。臨床試験に関しても手続き面で当局が推進を図っている。
- 3) CRC は日本同様重要な役割を果たしているが、スキルアップが明確になっている。(例) 実施医療機関の CRC → スポンサーの CRA → CRO のシニア CRA → 実施医療機関のマネージャー
(この間に米国やオーストラリアでの留学や研修)
- 4) 臨床試験の数が各施設で多いため、CRC を雇う Fee とスポンサーからの研究費とのバランスが取れている。(クリニックでは臨床試験ができず、病院のみに限定されていること、病院の規模が1000床以上であり患者数が多いこと)
- 5) IT に関するスキルを持つものが実施医療機関にいたる場合が多く、EDC 等の運用のヘルプを行っている。

D. 考察

日本におけるグローバル臨床研究拠点の体制整備について以下の点を留意して行うべきと考える。

治験を実施する上で CRC の貢献は重要であり、そのスキルアップを柱としたインフ

ラ整備が重要である。基幹病院での実施がグローバル試験には必須であるが、日本における基幹病院はアジアの各国からみると規模が小さい。1病院での治験数は現在不安定であり、CRC の定着は雇用側の負担となる可能性がある。各病院における治験実施の予測をしながら、ある程度大きな病院間ネットワークごとでの CRC 育成を考えるべきである (東京、大阪等)。

今後グローバル試験はがん領域を中心にニーズがあると考えられる。これは、開発ニーズがあること、Ethnic Factor の影響を受けにくいこと、日本を含むアジアでは消化器がん中心に患者が多くグローバルからのニーズがあること等が理由と考えられる。がんのグローバル試験を中心とした CRC 教育・施設ネットワークインフラを行い CRC の定着を考えながら、循環器等他の領域のグローバル試験実施施設および橋渡し研究のインフラを検討するのが現実的と考えられる。

EDC を含む IT の知識と英語力が重要であり、両方のスキルアップを考えることがグローバルでの情報共有に欠かせない。日本の CRC がグローバル試験の経験豊富な施設で研修を行い経験を積むことが大事な試みである。また、逆に海外で経験を積んだアジア (台湾等) から CRC を日本の施設に招いて研修をすることも一つの方法である。いずれにしても CRC レベルでの人材交流は重要な対策と考えられる。

E. 結論

- 1) 治験実施に重要な役割を果たす CRC の定着は重要であり、安定した治験実施依頼が受けられる複数の病院を束ねたネットワークごとでの CRC 育成と安定した雇用ポストの確保が重要である。
- 2) 今後のグローバル試験のニーズは癌領域に多く、癌治験実施施設のインフラを先駆けとし、他領域や橋渡し研究に広げることが現実的である。
- 3) IT 知識と英語力が重要であり、CRC レベルでの人事交流が重要な対策である。

アジア・日本におけるグローバル医薬品開発環境
The Global Drug Development Environment in Asia and Japan

大林 幹彦 クイнтаイルズトランスナショナルジャパン (株) 相談役

A. Global Considerations

Questionable R&D Productivity – The industry is facing a future of expiring patents, ever stronger competition, and financial/economic instability. R&D spending is rising significantly, the number of new drug approvals are not keeping pace with this spend, and the drug development model as a whole is approaching unsustainability. There is a significant focus on the acceleration of product development, with a view on global market access, while reducing fixed expenses and containing overall costs.

B. Global Market Access and Drug Lag

Drug development strategies are considering how to access global markets and deliver new products to patients with the greatest speed and efficiency. Country/region specific requirements are being considered earlier in product development strategy to ensure that the required patient populations are included from early development through to pivotal Phase III studies. Drug lag is both a significant public health issue and important business consideration.

C. Impact on Asia Pacific (excluding Japan)

Over the past 5+ years, these trends have resulted in more and more research and development activity moving out of high cost bases such as the US, Europe, and Japan. Asia is a significant beneficiary of this trend and is experiencing a period of unprecedented growth. The population base and future market potential also supports this investment.

Investigators in Asia, mainly South Korea, Taiwan, Hong Kong, Singapore, Australia, New Zealand, Thailand, Philippines, China, and India have gained significant experience in international clinical research over the past 15 years. Many of the pioneers were trained overseas, returned to their home countries, and initiated clinical research following globally consistent standards and processes. This experience has expanded to local clinicians and the industry grew around a relatively standard set of processes. Investigators in Asia are also motivated by being part of the global clinical research community. Financial incentives for themselves or their departments can also be considered a factor. Country specific regulatory requirements are generally globally consistent in nature so a standardized and efficient way of executing global research developed across the region over time.

D. Placement of Studies

In the current environment, global placement of clinical research studies may consider factors such as internal resource distribution, location of key partners, future product launch potential, and “Country Attractiveness”. “Country Attractiveness” can be based on patient access including multiple ethnicities, cost efficiency, regulatory requirements and ICH/GCP compliance, relevant expertise, and infrastructure/environment.

E. Considerations for Japan

The continued improvement of international clinical study capabilities is

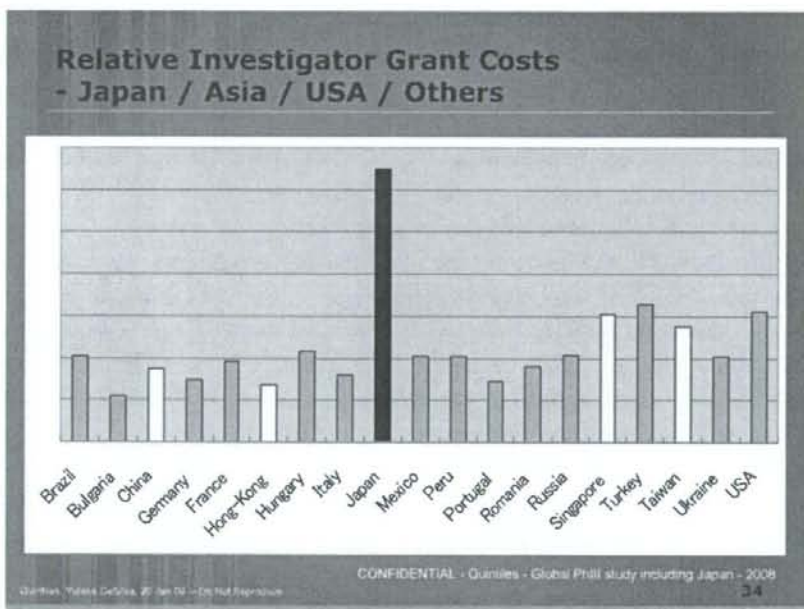
critical for Japan to remain competitive in global product development. Efforts should focus on investigational site development, addressing regulatory hurdles, and ensuring a sustainable, internationally compliant clinical research environment without compromising data quality and patient safety.

For Japan to be able to develop as a major player in global clinical development, it will be a balance of regulatory requirements to obtain product approval in the Japan market and Japan's value adding performance based on speed (access to patients) and costs on a competitive, global scale.

Japan is strong in factors such as access to

Japanese patients per regulatory requirements and healthcare infrastructure. The overall environment is robust and quality is perceived to be high.

Japan is weak in cost efficiency and the availability of relevant expertise in multinational drug development. At the current time, including a Japanese patient into a global clinical trial program is 2-4 times the cost of the US average. If this is not improved, there is an overall risk that only a minimum number of Japanese patients will be included in global development, only to satisfy local registration requirements.



Although there are many highly qualified drug development professionals in Japan, expertise in ICH/GCP based procedures and requirements, the overall outsourcing environment, and English skills in this field are generally less mature. English is a significant issue as many Sponsor, CRO, SMO, and Site staff (CRC, etc) are generally not comfortable to participate in projects

managed in English.

At the current time, the responsibilities of Investigators, Sites, and SMOs versus the responsibilities of Sponsors and/or CROs are not clear or are inconsistent with international drug development standards. Administrative processes that do not add value in terms of quality or safety should be reduced by industry standardization or

centrally administered guidance documentation.

Drug lag is a critical issue for the health-care of Japanese patients. It is understood that Japan should be more involved in global studies at early stage of development for the earlier registration of important drugs in Japan for the Japanese patients. There are several hurdles to overcome for Japan to be a major player in global studies. In accordance with 新しい治療活性化5カ年計画、institutes of 10 中核病院 and 40 拠点医療機関 have been assigned to facilitate efficient, high-quality and less-expensive clinical trials, It appears most efficient and reasonable for those institutes to become centers for global studies in Japan, rather than separate institutes are

assigned specially for global studies.

Some global CROs have a lot of experiences, expertise and capability of doing global studies. Depending on the situation, the use of those CROs is the best choices for new product development globally.

協力者

Yutaka DeSilva, Senior Director, Global Clinical Development-Japan, Quintiles Transnational Japan K.K.

The opinions contained herein are those of the author and do not represent the views of Quintiles in any way.

Clinical Trial Considerations	Korea	Taiwan	China	Japan
Globally consistent clinical trial management	yes	yes	yes (extra attention recommended)	not yet
General Information				
Government Certified Sites	yes (110+)	no (130 sites identified)	yes (over 1,200 by department)	no
# of trained sites	Medium	Medium	High	Medium/High
Availability of trained CRCs	generally yes	generally yes	generally yes	can be challenging.
Presence of SMOs	none	some	some	many, expensive
Regulatory applications	Additional documents required	Standard documents required	ALL documents required	Standard documents required
Central IRBs	no (but changing)	JIRB	no	no (but changing?)
IRB support	PI responsibility	PI responsibility	PI responsibility	Sponsor/CRO/PI responsibility
Site hearing meetings	PI responsibility	PI responsibility	PI responsibility	Sponsor/CRO/PI responsibility
Local ICFs	Yes	Yes	Yes	Yes
EDC Capabilities	Yes	Yes	Yes	Yes
IP/Study Drug Management	Globally standard processes	Globally standard processes	Globally standard processes, local depots	Japan specific processes, local depots
Communication	email/phone	email/phone	email/phone/visits	email/phone/many visits
Marketing/Sales Involvement	no	no	no	yes
Contracts	Can be difficult to negotiate	Can be difficult to negotiate	Can be difficult to negotiate	Can be difficult to negotiate, Japanese only, Central templates not accepted
Investigator grants	15-20% Overhead, payment based on enrollment	15-20% Overhead, payment based on enrollment	15-50% Overhead, payment based on enrollment	Point system, payment sometimes not based on enrollment
Study Startup Activities				
# Site Selection Visits	1	1	1	2+
Comments	All activities can be accomplished in 1 visit	All activities can be accomplished in 1 visit	All activities can be accomplished in 1 visit	Multiple visits typically required or requested by the site
GCP / Essential Documents	generally consistent with global standards	generally consistent with global standards	generally consistent with global standards	Additional required for Japan
IRB Applications	generally consistent with global standards	generally consistent with global standards	generally consistent with global standards	generally consistent with global standards but many customized, site specific documents
Global study forms	Sites are familiar	Sites are familiar	Sites are familiar	Sites are not familiar
CVs and certifications	Available - in English	Available - in English	Available - in English	Sites are not familiar
# Site Initiation Visits				
	1	1	1	6+
Comments	All activities can be accomplished in 1 visit	All activities can be accomplished in 1 visit	All activities can be accomplished in 1 visit	Multiple pre-initiation visits required to support and train sites
Interim Monitoring Visit Frequency				
	Approx 6-8 wks, dependent on	Approx 6-8 wks, dependent on	Approx 6-8 wks, dependent on	Monthly (or more)
SDV	100%	100%	100%	100%
Patient records	Local Language	Local Language	Local Language	Local Language
CRA restrictions	none	none	none	CRAs must usually be named in protocol addenda
Time on site	All day / multi day visit OK	All day / multi day visit OK	All day / multi day visit OK	Generally 4 hrs per visit
SAEs	Independent reporting, global process	Independent reporting, global process	Independent reporting, global process	Sites generally request CRA support. Specific reporting requirements
# Close Out Visits	1	1	1	3

日本における国際共同治験の状況と依頼者側から見た臨床研究拠点の望ましい姿、
およびヨーロッパにおける国際共同治験の状況について

岩崎 甫 グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部

A. 目的

国際共同治験等の推進を図るための方策を講ずるために、治験依頼者側の立場から、

- 1、現在の医薬品開発における国際共同治験の位置付けを明らかにする
- 2、依頼者側から見て、国際共同治験に参加する医療施設として望ましい条件を示す
- 3、欧州における国際共同治験と参加医療施設の現在の状況を調査する。

B. 方法

1、国際共同治験の位置付け；

欧州製薬団体連合会日本支部（以下、EFPIA Japan）の技術委員会臨床部会の協力のもと、治験の現状をアンケート形式によって調査し、国際共同治験の日本の医薬品開発における位置付けを明らかにする。

2、国際共同治験に参加する医療施設の望ましい条件；

日本医師会とEFPIA技術委員会の共催による国際共同治験の推進セミナーにおいて実施された医療施設の現状調査の結果と、治験実施各社の開発担当者のアンケート調査に基づいて、医療施設の条件を検討する。

3、欧州の現状調査；

本社の臨床開発担当者に協力を依頼して、各国の国際共同治験の現状と、それに参加する医療施設の構成・人員等を調査する。

C. 結果；

1、国際共同試験の位置付け；

2007年暮れにおけるEFPIA調査では、67試験中11試験(16.4%)が国際共同試験であった。US基盤の会社も含め、計画中の試験も含めるとその数は43(実施26、計画17)となり、2006年の11(実施6、計画5)、2007年春33(実施16、計画17)に比べて著実にその数は増加している。国際試験を実施・計画している会社数も年々増加し、2008年のEFPIA調査では13社中

10社が実施ないし計画を有していた。計画の無い理由は2社が該当する品目が無いためで、1社は日本の状況の影響からであった(表1)。

2、医療施設の望ましい条件；

国際共同治験への参加のためには、英語表記による文書の受容、英語CRFの下でのEDCの導入、IVRSの受容、Central Labの受け入れ、CRCの存在が必須な事項として挙げられた。さらに、望ましい姿としては、50以上の年間治験受託数、5件以上の国際共同試験の実施、15例以上の1治験あたりの患者組み入れ数と90%以上の組み入れ達成率、治験の申請から最初の患者組み入れまでの期間が30以内などの条件が挙げられた(表2)。また、治験の現状調査として各医療機関別に申請から契約締結までの日数および初回訪問から契約締結までの訪問回数が各会社でのデータが集計され、2009年の臨床薬理学会にて発表されている。日数では国公立大学が長い傾向があり、訪問回数では私立大学が多い傾向が示された(表3、4)。治験セミナーにおける医師・CRCなど230人に対する調査では、135人(59%)が既に参加しており、国内治験に比べ多くが国際試験において大変と答えており、その主な理由は煩雑なプロセスと要求度の高さであった。しかしながら、今後の国際共同試験の参加では73%が参画したいとの回答であった(表5-9)。

3、欧州における医療施設の現状；

各社により、イギリス、ドイツ、フランスについての状況が調べられた。欧州各国においては、医薬品開発の治験は既に国際共同試験が常識であり、日本よりの問い合わせに対しては、その質問自体への疑問が寄せられた。また、治験中核病院や中核施設に対しても、そのような特別のシステムは無く、治験に参加に関しては依頼者側の製薬会社の判断基準によって選択されている状況であった。一般的に治験参加施設

の要件は、対象試験に対して 10–30 例の患者組み入れが見込める施設が選ばれ、年間治験受託数は 20 以上となる場合が多いようである。多くの場合、臨床研究を実施する組織があり、その研究を支援する形で各国様々な研究支援が国からなされており、その組織が治験を実施している。1 診療科レベルでは Principle Investigator を中心としてサポートする医師と数人の CRC または Study Nurse で、計 4–5 人で 1 Team を構成している。

D. 考察

国際共同治験は既に多くの欧米系製薬会社にとっては基本的な医薬品開発の方法として認識されており、すべての臨床試験の中で現在では 2 割以上が国際共同治験となっているものと推測される。特に新規の開発候補品では多くの場合に国際共同開発による同時開発が検討されており、この方式は既に重要な位置を占めていることが明らかとなった。そのため治験施設の利用に関しても国際試験に参加の可否は大きな条件となっており、英語環境化での治験実施の可能性が尋ねられている。医療現場での最も大きな課題は、国際試験に慣れている、または対応できる CRC を中心とサポーティング・スタッフの確保と思われる。ただ、調査結果が

らは国際試験参加の意欲は強く、実際に参加することによりノウハウを獲得していく姿勢が示された。ただ、現状では単に国際試験への参加が求められる状況にあり、より創造的な早期への参加要求も意識の高い医師や施設から寄せられている。

欧州の状況に関しては、既に国際共同試験が通常の携帯となっており、特別な意識は見られていない。今後は具体的な意見交換を通して経験の習得が求められる。

E. 結論

国際共同治験は日本においても治験の一つの方法として認識されており、積極的な関与が求められている。欧米の医療施設の状況はある程度の参考とはなり得るが、全体の環境の差異を考慮する必要がある。

現在は国際試験参加の経験を積んで、国際的な信頼度を得る時期と思われるが、今後はより早期の国際開発へ参加して、戦略的な開発への寄与を高めることが必要である。各領域の専門家の積極的な参画が必須であり、アカデミアからの参加を可能とする施設の人的資源の整備、教育・研修プログラムの充実、ネットワークの形成などを検討、実施する必要がある。