

## 当院における統一書式の問題点とその対策など

統一書式の種類	問題点	対策など
書式7 治験実施計画書からの逸脱(緊急の危険回避の場合を除く)に関する報告書	責任医師から依頼者への報告のみになっているが、当院のSOPでは病院長への報告も必要となっている。	緊急回避以外の逸脱については依頼者への報告は統一書式で行うが、病院長への報告は依頼者宛の報告書の複写を継続審査や終了報告時の書類に別紙という形でまとめて報告することとした。
書式10 治験に関する変更申請書	分担医師追加時の様式10の添付資料の記載方法、IRBへの提出資料が不明確。  事務的事項変更と変更審査の申請が同一の書式で行われるようになり、審査と報告のいずれの扱いと判断したかを記録する必要が生じた。	・様式変更に伴い分担医師・協力者指名リストは審議資料としない。 ・覚書は契約書に準ずるので変更時は審査となるが、審議資料とはしない。  事務的事項の変更報告である場合はその旨とIRBの開催回・開催日を記入するためのスタンプを押すようにした。
書式16 安全性情報等に関する報告書	依頼者からの安全性情報に対して責任医師の見解・コメント等を記載する書式がない。また、「記載上の注意事項」に必要な場合、備考欄に責任医師の見解・コメント等を記載できるとされている。しかし、書式16は依頼者から実施医療機関の長および治験責任医師宛ての書類であるため、これに記載することは不適当ではないか。	「治験依頼者の見解」と責任医師の見解が同じであれば、改めて責任医師のコメントは必要なく、見解が異なれば計画書の変更などをする必要があるため責任医師の見解・コメントは不要とした。
参考書式2 直接閲覧実施連絡票	提出先が治験事務局宛てでよいのか。病院長・責任医師宛てでなくてよいのか。	SDVおよび監査とともに診療録、CRF関連のモニタリングはCRCを連絡先とし、必須文書閲覧の申し込みの連絡先は事務局とした。

## 当院において統一書式により削減された書類数

	当院旧書式	統一書式	削減された数	削減率(%)
新規審査	19	7	12	63.2
緊急の逸脱又は変更	8	4	4	50.0
継続	7	4	3	42.9
変更	7	3	4	57.1
有害・依頼者報告	6	3	3	50.0
重篤有害・当院	6	4	2	33.3
有害・医療機器	6	4	2	33.3
逸脱	1	1	0	0
開発中止等	2	1	1	50.0
終了・中止・中断	-	-	-	-

### 当院旧書式と統一書式の対比(新規審査関連書式)

当院における旧書式	統一書式
治験責任・分担医師履歴書	履歴書 (書式1)
治験分担医師及び治験協力者の指名依頼 (責任医師→病院長)	治験分担医師・治験協力者リスト (新規・変更)(書式2)
治験分担医師及び治験協力者の指名 (病院長→責任医師)	
治験分担医師及び治験協力者の指名 (病院長→依頼者)	
治験分担医師及び治験協力者一覧	
治験予約申込書 (依頼者→病院長)	-
治験実施申込書 (依頼者→病院長)	治験依頼書 (書式3)
治験実施申請書 (責任医師・センター長→病院長)	
治験審査依頼書 (病院長→治験審査委員会)	治験審査依頼書 (書式4)

### 当院旧書式と統一書式の対比(新規審査関連書式)

当院における旧書式	統一書式
治験審査結果報告書 (治験審査委員会→病院長)	治験審査結果通知書 (書式5)
治験実施承諾書 (病院長→依頼者)	
治験実施通知書 (病院長→責任医師)	
治験実施通知書 (病院長→センター長)	-
修正条件に対する回答書 (依頼者、責任医師→病院長)	治験実施計画書等修正報告書 (書式6)
修正条件に対する回答確認書 (治験審査委員会委員長→病院長)	
修正内容確認通知書 (病院長→依頼者)	-
修正内容確認通知書 (病院長→責任医師)	-
修正条件に対する回答確認依頼書 (病院長→治験審査委員会委員長)	(治験実施計画書等修正報告確認書)
北里大学東病院治験審査委員会審査委員出欠表	治験審査委員会出欠リスト (書式5)

## ▪ 71種類の書類が33種類に減少した

- 書類の作成時間短縮
- 書類保管場所の僅かな縮小
- 誤記が減少(チェックボックスによる記載が増加)
- 確認事項が減少
- 院内手続きの減少  
(主として診療科長への報告書類がなくなった.)

### まとめ

- 統一書式のみで運用している施設, 独自の書式を設定して運用している施設, 準備中の施設とがあり, 統一書式導入の現状に差があった.
- 統一書式導入により書類の作成時間短縮, 提出書類の減少などが発生し, 統一書式の目的である治験の効率化促進に寄与していた.
- 統一書式導入の際に現状の書類とのすり合わせや統一書式で補うことができない書類の作成, SOPの改訂などに多くの労力と時間を要した.

## 考察

・運用開始から2ヶ月(2008年6月)の段階で挙げられた問題点は少なかったが、半年経過後(2008年10月)には書類の記載方法や細かい運用に施設ごとの違いが発生している。

・書式は統一されたもののその運用方法の統一化がなされなければ治験の効率化は促進されないと考える。

・我々は、学校法人北里研究所の全5施設における迅速かつ質の高い治験実施にむけて、中央IRBの設置、全施設での統一書式導入と運用(業務手順書)の統一を検討中である。

## 共通化グループの業務範囲

1. 共通化グループが行う業務
  - ・ 治験事務局・治験受付業務の共通化  
【実施依頼からIRBまでの業務手順を検討】  
受付業務は全ての医療機関で行うが、ヘッドクォーターを設立して情報を統一化して管理していく。
    - A) 実施依頼を受けてからIRBまでの業務について特に統一化を急ぐ必要がある
    - B) 各医療機関の治験受付業務のフローやSOP、対応時間や対応人数等を確認する
    - C) 必要最小限を網羅するSOPを作成し、SOPIにて共通化をはかる
  - ・ 品質管理の共通化  
【QC業務内容および担当セクション(者)の検討】
    - A) 必要最小限のQC業務を網羅するSOPを作成し、必須とするQC業務を共通化する
    - B) QC業務については「治験」領域(臨床研究をのぞく)に限定して共通化をはかる
  - ・ 医療スタッフ等の教育・研修体制の支援  
【医療スタッフの育成、臨床試験を計画、実施する医師の育成】  
各サイトにおける教育体系の継続、KCRCは一括管理するとともに教育の機会も提供する。
  - ・ 受託可能例数の正確な算出を支援する情報ツールの構築
    - A) 責任医師候補者リストを構築し、受託可能領域の把握と相談に利用する  
→ フォーマット等を今後検討していく
  - ・ 治験実施体制のためのインフラ整備・・・テレビ会議、情報システム
2. 共通化グループで現時点では検討しない業務
  - ・ 治験外来の設置  
今後推進の可能性を探る

検討項目	1月	2月	3月	4月	5月	6月
オール北里で受託する治験の品質管理・支援を担当するセクションの設置						
臨床試験を支援する医療スタッフの育成→各医療機関で行っている教育研修を実施していく →これらの教育研修はKCRCがコーディネートし、教育に関する情報は一元化する						
治験事務局の設置にかかる各種設定の見直し、訂正						
治験受付業務の共通化						
オール北里による受託可能例数の正確な算出を支援する情報ツールの構築						
標準業務手順書(SOP)の共通化						
治験実施体制のためのインフラ整備 国際共同治験に対応できる体制の整備						
治験外来の設置促進						

添付資料

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P184

## 治験・臨床研究ネットワークについて

### •現在の進捗

- 基幹バックボーンの設置は終了
- 現在病院内のネットワーク機器設定を実施中

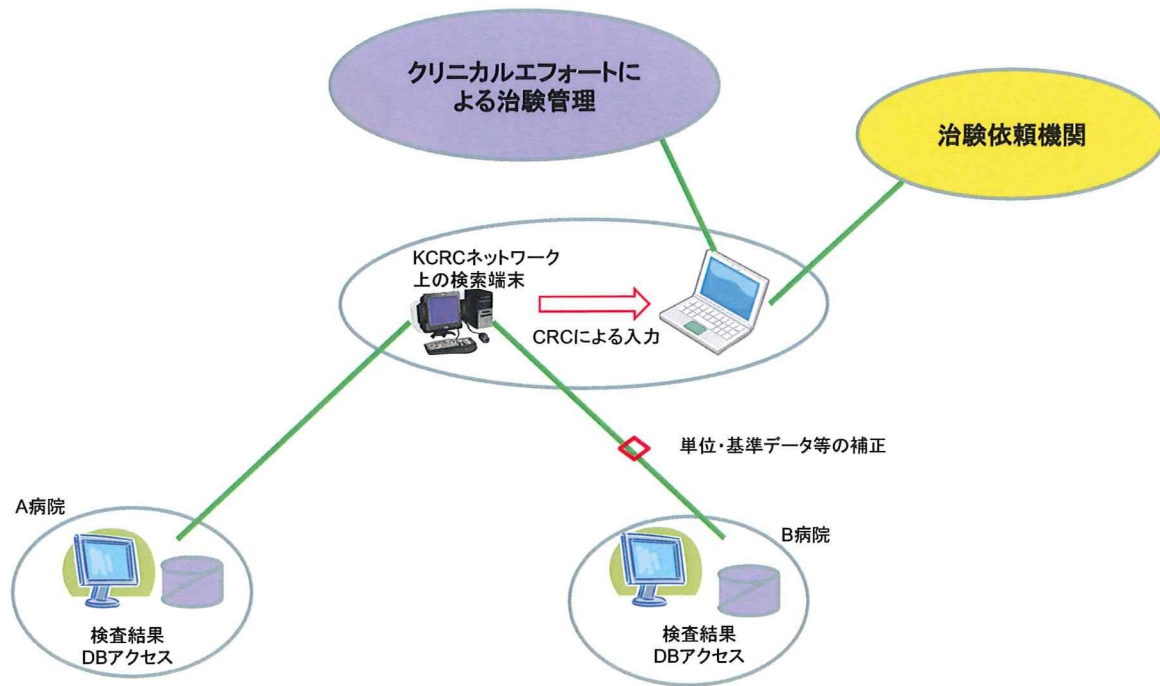
### •今後の作業

- 今月末に動作確認作業の予定
- 運用方法の協議、運用規程の作成等
- ユースケースの検討
- その他

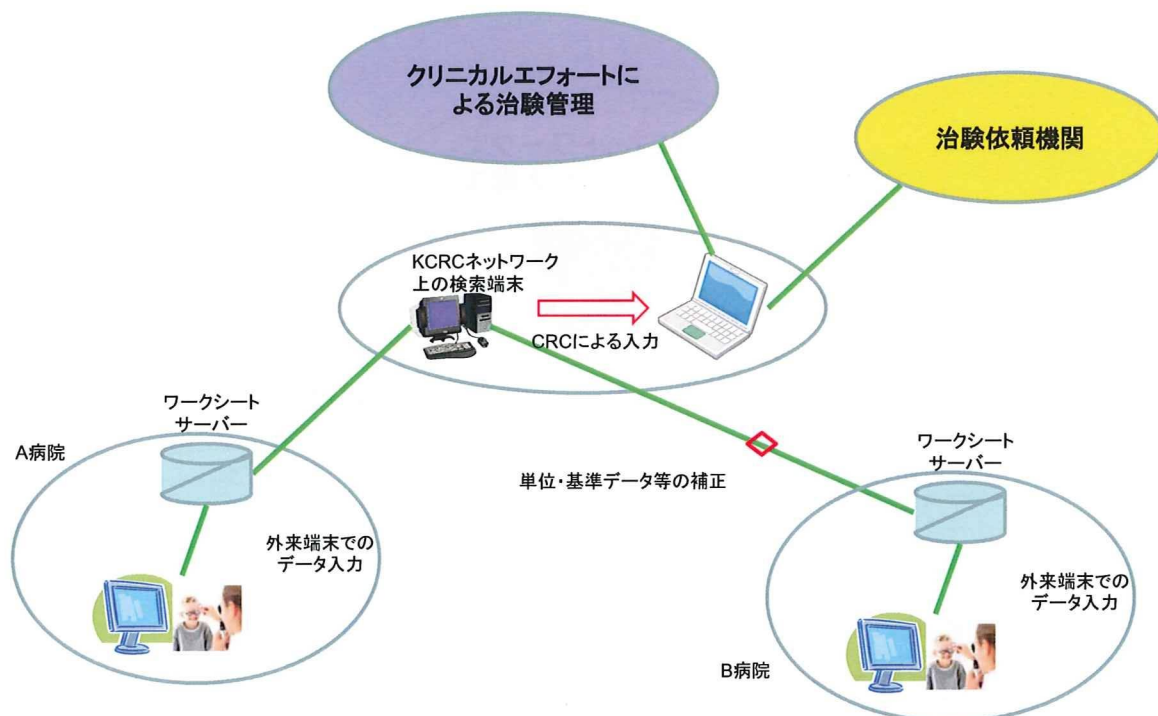
添付資料

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P185

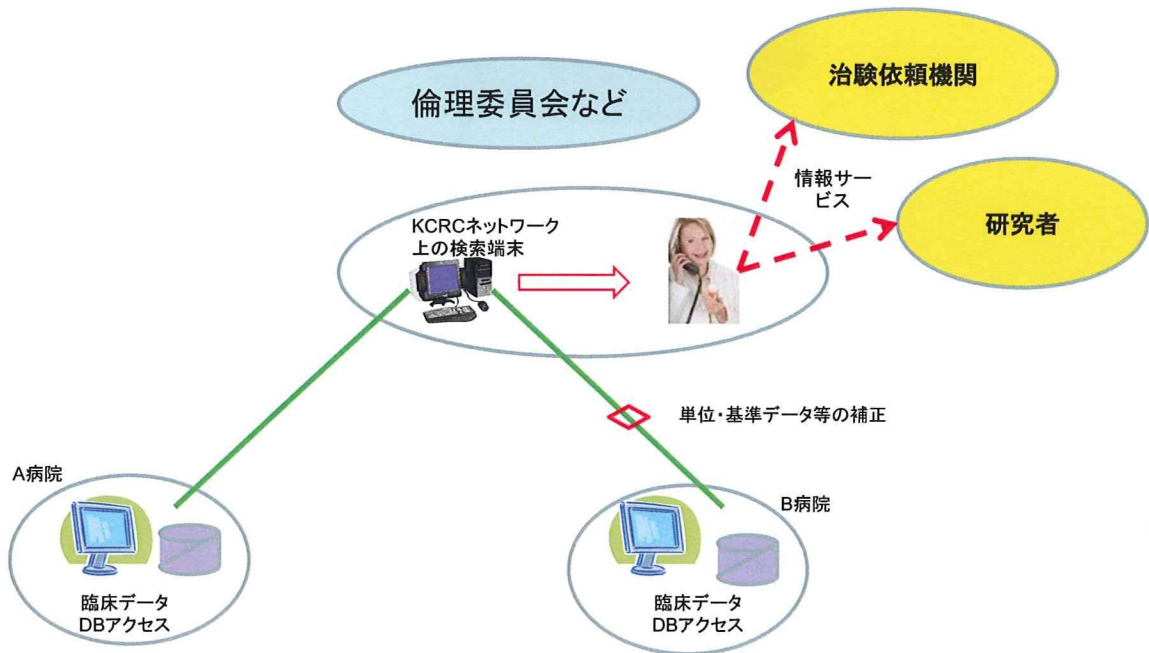
## ユースケース 1 ケースカード作成支援



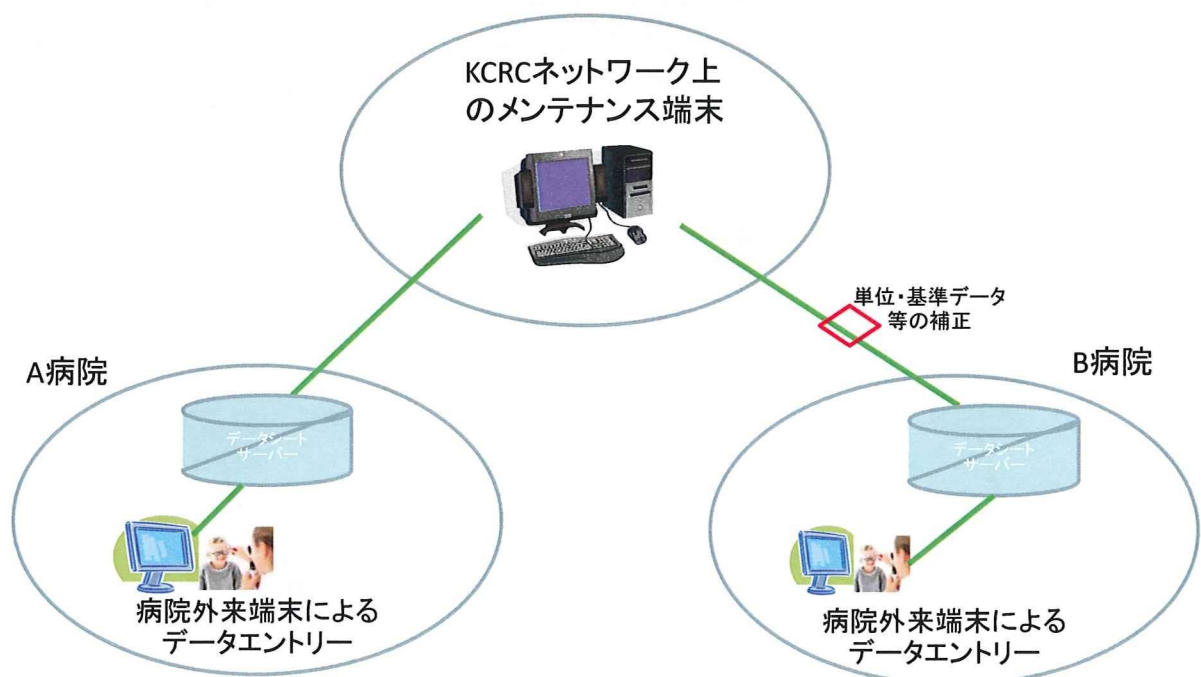
## ユースケース 2 治験ワークシートの共有



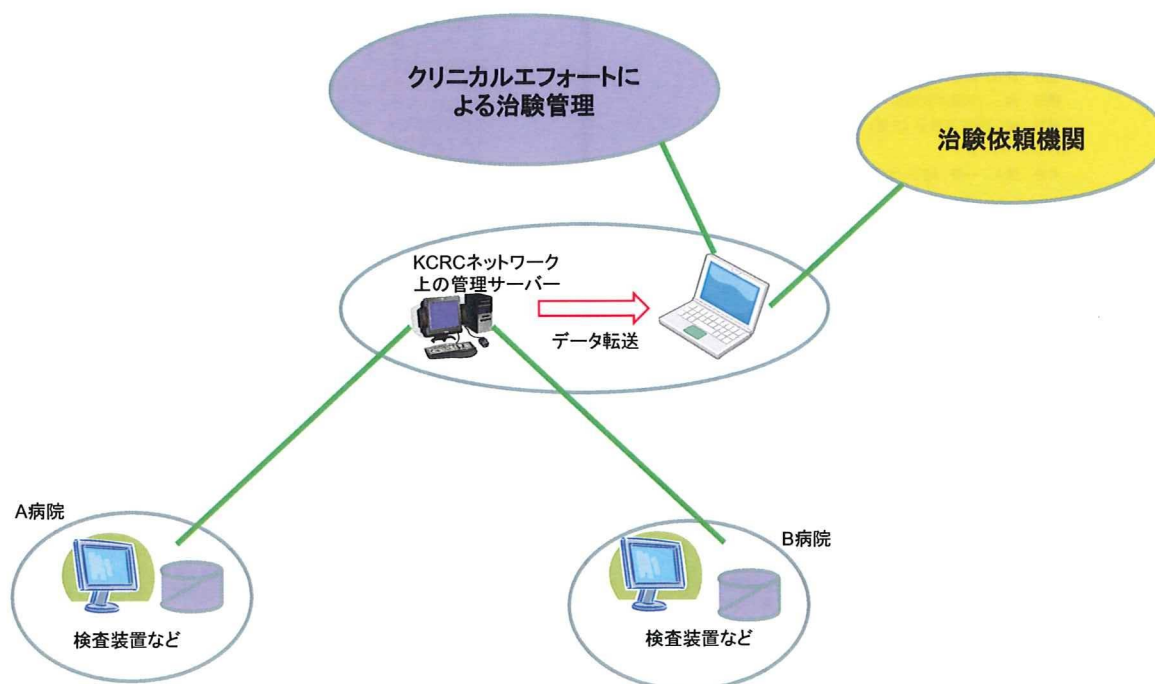
### ユースケース 3 ケースファインディング支援



### ユースケース 4 臨床研究データシートのメンテナンス



## ユースケース 5 機器・装置の治験



添付資料

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P190

### 第1回臨床試験全体の共通化に関する検討グループ会議資料

1. 治験・臨床研究の情報・品質管理  
 オール北里で受託する治験・臨床研究の品質管理・支援を担当するセクションの設置
2. 治験・臨床研究人材育成・支援策の構築
  - A) 臨床試験を支援する医療スタッフの育成  
 CRCなど臨床試験を支援する医療スタッフの育成 → 教育・研修プログラムの標準化 (オール北里に所属、活動するスタッフの知識・技能・態度のレベルを保証する)
  - B) 臨床試験を計画、実施する医師の育成・支援策の構築  
 やる気のある臨床医師の育成(臨床試験と診療の相連の理解)  
 治験に対する意識(モチベーション)向上のための対策の立案・実行(業績評価、科学的インセンティブ、金銭的インセンティブ)
  - C) データマネージャー  
 上記B)に対応する、また各サイトで活動する治験・臨床研究の品質管理者(データマネージャー)を育成する
3. 診療体制の改善  
 治験外来の設置促進
4. 治験事務局業務の標準化
  - A) 治験審査委員会および治験事務局、治験審査委員会事務局の設置に係る各種規定の見直し、改訂
  - B) 治験受付業務(IRB申請手順)の共通化(ヒアリング、前読み、申請資料)
5. 治験・臨床研究の評価・判定基準の標準化  
 安全性評価の指標を中心に評価方法のマニュアル(有害事象の評価方法等)を作成。  
 オール北里で受託する治験における評価者によるバイアスの発生を最小にすることを目標
6. 国際共同治験への対応に必要なハード環境の共通化
7. オール北里による各治験への受託(契約)可能例数の正確な算出を支援する情報ツールの作成

添付資料

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P191



## 臨床試験全体の共通化に関する検討グループ第1回グループミーティング議事録

臨床試験全体の共通化に関する検討グループ 第1回グループミーティング議事録	
<p>■開催日 2008年11月25日(火) 17:30～19:30</p> <p>■開催場所 北里大学東病院 治験管理センター 会議室</p> <p>■出席者 熊谷 雄治、前田 実花(北里大学東病院)</p> <p>横田 慎一(北里大学病院)</p> <p>飯島 肇、西脇 真実子(文責)(北里大学臨床薬理研究所)</p> <p>【オブザーバー】</p> <p>今井 康人、一條 昭子(北里大学臨床薬理研究所) (敬称略)</p> <p>■検討事項</p> <p>1) 検討7項目(別紙資料1参照)についての確認</p> <p>2) 今後のスケジュール(別紙資料2参照)</p> <p>■議事内容</p> <p>1) 検討7項目についての確認</p> <p>(1) 治験・臨床研究の情報・品質管理</p> <p>オール北里で受託する治験・臨床研究の品質管理・支援を担当するセクションの設置について検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>受託については、各医療機関では責任医師(候補)または施設責任者が治験依頼を受けるケースが多いため、オール北里として窓口の一本化というよりも情報をトータル的にコントロールしていくヘッドクォーターが必要ではないかとの意見が出された。このとき、オール北里としてどこの医療機関で受託しても情報の流れについては同じ形をとっていくべきである必要性が確認された。</li> <li>治験・臨床研究の品質管理・支援についてはQA部門が重要との意見もあったが、基本的にスポンサーから見るとオール北里での治験が高質であるという品質管理が重要とのことだった。「オール北里が高質な臨床試験を提供していく」ために各医療機関に共通した最小限必要と思える項目(Minimum Requirement)を定めるべきであり、更にこのminimum requirementを各医療機関のSOPに盛り込むことにより、各医療機関で最低限必要と思える部分を共通化していく方向性が確認した。</li> </ul> <p>更に、治験の品質管理として各医療機関でQCが実施されていると思えるので、まず当該検討グループで4病院および臨床薬理研究所でQCについて現状の調査を実施し、各医療機関での現状を確認していくことが決められた。また、「QC」に関しては各医療機関のマニュアルに具体的な記載をすることが現実的との意見があった。</p> <p>(2) 治験・臨床研究人材育成・支援策の構築</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験を支援する医療スタッフの育成について議論された。教育についても品質管理同様、中心となるセクションが必要であり、KCRCがその役目を果たす必要があるが、KCRCのスタッフでは医療疫学者を中心としており、医師への教育プログラムは作成しているが、CRCを含めた医療従事者への教育については現実的に難しいのではないかと意見が出された。しかし事務も含めた全ての医療スタッフへの統一な教育は必要であり、まず、CRC教育については北里大学東病院で現在実施されている教育プログラムを活用し、このプログラムをもとにKCRCがコースを開講する等の支援を行っていくことが確認された。また、項目には臨床試験を支援する医療スタッフ、臨床試験を計画・実施する医師の教育・育成のみならずIRB委員も人材育成に含めることとし、IRB委員も医療スタッフの教育プログラムを受講できるようにしていくことが確認された。</li> <li>今後は一定レベルを保證できる教育・研修プログラムの標準化を目指していくこととし、北里研究所病院で実施している導入研修プログラムも含めた総合的に形として検討していくこととした。</li> </ul> <p>(3) 診療体制の改善</p> <p>治験外来の設置促進をテーマに議論したが、現実的に治験外来実施は難しいため、設置を促進していくという方向性のみを示すこととした。</p> <p>(4) 治験事務局業務の標準化</p> <p>治験受付業務(IRB申請手順)の共通化をテーマとして議論した。IRB申請手順において問題視される事前ヒアリングや前読み等の業務について共通化を目指すことで検討された。しかし、これらの業務で問題となるのは多施設共同治験に参加したときに発生する遅延であり、単施設で参加する場合はむしろ必要ではないかとのことだった。従って、複数施設で参加する際には共同でヒアリング等を実施するシステムやハード環境等を構築してスピード化を図ることが必要ではないかとのことだった。当面は単施設での実施が主なものとなっているため、今後の検討課題とした。</p>	

添付資料

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P192

## 臨床試験全体の共通化に関する検討グループ第1回グループミーティング議事録

<p>また、各医療機関でのIRB申請手順までのプロセスについては当該グループでリサーチしておき、情報を確認しておく必要があるのではとのことだった。</p> <p>(5) 治験・臨床研究の評価・判定基準の標準化</p> <p>安全性評価の指標を中心に評価方法のマニュアルを作成するなど、オール北里として受託する治験における評価者によるバイアス発生を最小にする手法について検討されたが、むしろ多施設共同試験ではバイアスとなる恐れがあるため好ましくないのではとの意見が見られた。</p> <p>このテーマについては、あくまでも北里大学東病院と臨床研のPIIに限定したものととして標準化を進めていく等の方向で良いのではないかとのことだった。</p> <p>評価・判定基準の標準化についてはむしろ英語での副作用用語集などのスタッフ全員が共通したレベルを確保できるツールを作成すべきではないかとの意見も見られたが、今後の検討課題とした。</p> <p>(6) 国際共同治験への対応に必要なハード環境の共通化</p> <p>これについてはハード環境の共通化ではなく整備とすることで確認された。また、ハード環境とは主にPCやLAN等を意味しているが、Global対応に必要なハード環境についてもリストアップしていくこととした。</p> <p>また、今後このような各医療機関間での治験関係者の会議が多くなることが予想されることから4病院および臨床薬理研究所内にメンバー一同が集合したり、テレビ会議が可能となる体制を各医療機関の治験管理室等が早急を持つ必要があることが確認された。</p> <p>(7) オール北里による各治験への受託(契約)可能例数の正確な算出を支援する情報ツールの作成</p> <p>このツールについてはKCRCの初期からの構想に含まれており、今後はKCRCを中心として進めていくべきとのことだった。基本的に契約可能例数等に必要の情報等もあり、責任医師を連携する業務は将来的にKCRCが行う方向が望ましいとの意見が見られた。</p> <p>2) 今後のスケジュール</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>今回のミーティングを精査し、再度プランニングすることとした。また、参考資料2については追って再作成することとした。</li> <li>次回ミーティングの日時についてもメール等で調整することとした。</li> </ul> <p>■配付資料</p> <p>参考資料1(別紙参照)</p> <p>参考資料2(別紙参照)</p>
--

添付資料

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P193

## 臨床試験全体の共通化に関する検討グループ第2回グループミーティング議事録

<p style="text-align: center;"><b>臨床試験全体の共通化に関する検討グループ 第2回グループミーティング議事録 (案)</b></p> <p>■開催日 2009年1月15日(木) 15:30~17:30</p> <p>■開催場所 北里大学 柏根原キャンパス L3号館 会議室 北里大学北里研究所メディカルセンター病院 会議室 北里本館 2階 大会議室</p> <p>■出席者 熊谷 雄治、村田 実花(北里大学東病院) 横田 依一(北里大学病院) Leon B.M. (北里臨床研究センター) 氏原 洋(北里研究所病院) 横村 静江(北里大学北里研究所メディカルセンター病院) 坂本 雅、西崎 高美子(文芸)(北里大学臨床薬理研究所) 【オブザーバー】 今井 康人、杉浦 寿夫(北里大学臨床薬理研究所) (敬称略)</p> <p>■検討事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 前日議事録の確認</li> <li>2) QC実施状況のアンケート調査結果</li> <li>3) 今後のスケジュール案</li> <li>4) 今後の方向性</li> </ol> <p>■議事内容</p> <p>1) 前日議事録の確認 第1回グループミーティング議事録の内容が確認された。</p> <p>2) QC実施状況のアンケート調査結果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各施設に対してQC実施状況のアンケート調査が行われたことが報告された。また、調査結果について報告された。</li> <li>調査結果に対して以下に示す意見が挙げられた。 <ul style="list-style-type: none"> <li>東病院のQCが理想的である。</li> <li>QCの専任者を設置することが望ましいが、スタッフが足りない。</li> <li>設置する場合、最終階までの範囲の業務まで行うのかを決めておく必要がある。</li> <li>一人の専任者が複数の病院を担当してはどうか。</li> <li>QCの業務内容をある程度明確にした方がよい。</li> <li>4月から大学病院と東病院がCRCを共有化するという話があるので、実施方法を統一する必要がある。</li> <li>今回は治験のみに限定し、後で臨床試験に範囲を広げていってはどうか。治験はモニターがチェックしているためQCをそれほど厳しくする必要はないが、治験以外のQCはモニタリングがないのも規定する必要がある。</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>基本となる SOP は 4 病院ですり合わせる必要があるため、初めはシンプルな SOP を作成し、後で内容を追加した方がよい。</li> <li>「治験」に限定した必要最小限を網羅する SOP を作成し、QC業務の共通化を目指していくことが確認された。</li> </ul> <p>3) 今後のスケジュール案</p> <p>今後のスケジュール案が確認された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験を支援する医療スタッフの育成 <ul style="list-style-type: none"> <li>現在各施設で行っている教育研修を実施していき、これらの教育研修の質については ICRC がコーディネートして集約する方向性が確認された。</li> </ul> </li> <li>臨床試験計画、実施する医師の育成・支援の構築 <ul style="list-style-type: none"> <li>現在医学部で行っている利益相反のセミナーはこの構想とリンクしている。</li> <li>ICRC だけで行うのは難しいので、各施設の事務局でも行ってほしい。</li> </ul> </li> <li>診療体制の促進 <ul style="list-style-type: none"> <li>現時点では検討を行わないが、今後促進していく方向が確認された。</li> </ul> </li> <li>治験事務局 (治験受付業務の共通化)、IRB 事務局の設置に係る各種決定の見直し、改訂 <ul style="list-style-type: none"> <li>治験事務局については、必要最小限を網羅する共通 SOP を作成し、統一化していくという方向性が確認された。</li> <li>受付は窓口を一本化する必要はなく、KITARO で情報を一元管理する。「ヒアリング」や「相談」ではなく、「打合せ」や「ミーティング」という文言を用いた方がよい。</li> <li>依頼を受けてから IRB 申請を行うまでの手順を共通化しておく必要がある。</li> <li>early phase と第Ⅲ、Ⅳ相とでフローが変わってくると思われるので、2パターンに分けて共通化してはどうか。</li> <li>受付から契約までのフローについて、各施設で SOP、対応する時間及び人数を調査し、現状を確認する。</li> <li>IRB 事務局については、セントラル IRB に関する検討グループで検討を行っていく。</li> <li>IRB の SOP については、4 病院の層々の SOP を日本医師会治験促進センターの治験審査委員会標準業務手順書の雛形を参考にするとりまとめることとした。</li> </ul> </li> <li>治験・臨床研究の評価・判定基準の標準化 <ul style="list-style-type: none"> <li>用語などが北里特有になってしまうと困る。MedDRA などに準拠したツールを配った方がよい。</li> </ul> </li> <li>オール北里による受託可能施設の正確な数を出せる情報ツール <ul style="list-style-type: none"> <li>柏根原は可能(毎年本を出している)だが、白金、北本では難しい。但し、いずれの施設でも Excel など管理していると思われるため、必要な情報(治験責任医師の数、患者のデータなど)を提供できると思われる。</li> <li>メディカルセンター病院及び北里研究所病院は治験管理室で依頼を受け、治験責任医師に打診する。受託可能が選ばれることが多いため、治験責任医師の専門領域についてのリスト(データベース)を作成する方向で進める。フォーマット等を今後検討する。</li> </ul> </li> <li>国際共同治験への対応に必要な体制の共通化 <ul style="list-style-type: none"> <li>治験と臨床研究は分けて考えるべきである。</li> <li>Global 対応に必要なハード環境についてリストアップした上で、インフ</li> </ul> </li> </ul>

## 臨床試験全体の共通化に関する検討グループ第2回グループミーティング議事録

<p style="text-align: center;">う整備(テレビ会議等)も行っていくこととした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>標準業務手順書(SOP)の共通化 <ul style="list-style-type: none"> <li>QCのSOP及び事務局のSOPを作成し、今後検討していくことが確認された。</li> </ul> </li> </ul> <p>4) 今後の方向性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各施設のSOPに必要最小限のQC業務に関する文言を付け加えて統一化を図る。</li> <li>受付から契約までの手順について、各施設でのSOP、対応する時間及び人数を調査。</li> <li>TV会議のインフラ整備について治験特別整備委員会への上申。</li> </ul>
---

## 第1回臨床試験全体の共通化に関する検討グループスケジュール

検討項目	月						
	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月
オール北里で受託する治験の品質管理・支援を担当するセクションの設置	①						
臨床試験を支援する医療スタッフの育成	各施設で実施している教育研修の共通化						
臨床試験を計画、実施する医師の育成・支援策の構築	準備期間						
診療体制の改善（治験外来の設置促進）	④						
治験事務局、IRB事務局の設置に係る各種設定の見直し、改訂	③ 治験体制整備委員会 開催予定						
治験受付業務の共通化	②						
治験・臨床研究の評価・判定基準の標準化							
国際共同治験への対応に必要なハード環境の共通化							
オール北里による受託可能例数の正確な算出を支援する情報ツール	⑤						
標準業務手順書(SOP)の共通化							

✓国際連携関連

# 第8回ライフサイエンス・サミット

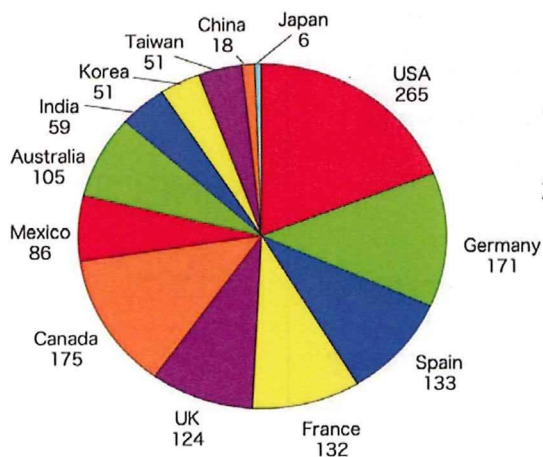
## アジア各国における 臨床・治験体制整備の取り組み

平成20年4月21日  
北里大学東病院 治験管理センター  
センター長  
熊谷 雄治

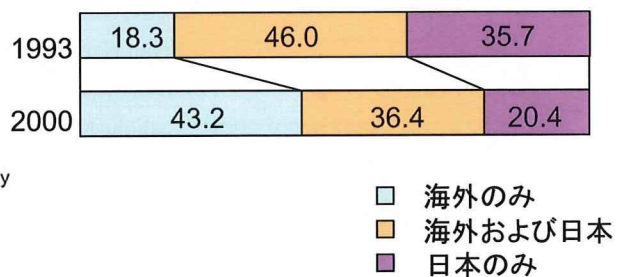
1  
9  
8

### 国際共同試験と日本

国際共同試験参加件数



内資企業が開発を行っている地域



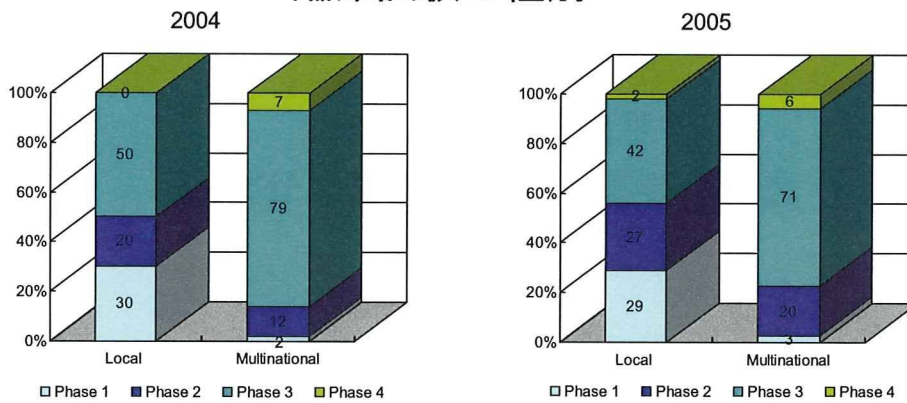
Among 1069 trials initiated by 8 oversea and 4 domestic companies in 2005

**Global Clinical Trials except Japan !!**

# 韓国の試験状況

ICH-GCPIにあわせ、K-GCPを全面改訂(2001)  
 INDとNDAの分離(2002)  
 国際共同試験の推進  
 政府から施設への補助金(同額を施設からも拠出)

## 臨床試験の種別



# 韓国の臨床試験施設

## Regional Clinical Trial Centers



臨床試験のサイトは認定制(ガイダンスあり)。基本的に教育病院。  
 現在100余りの医療機関が認定されている。  
 教育コースはCTC各自で設置。IRB連絡協議会がある。

\*Korean Enterprise for Clinical Trials

## 台湾の状況

政府からの補助（3Mドル 4年間）

12のGeneral clinical research center  
4つのCenter of Excellence

ネットワーク

試験実施、データ解析、コアラボ、Joint IRB  
TCOG

教育コース

GCP教育  
Investigator, study nurseなどに対する専門教育

CDE (Center for drug evaluation)による無料の治験相談

## 中国の状況

臨床試験施設認定制度 約300施設

それぞれにEthics committeeが設置

教育 SFDAのコース

認定10大学による教育コース

2002年から国際共同試験の公的な体制開始

Clinical Trial Permission (CTP)取得に6-9ヶ月

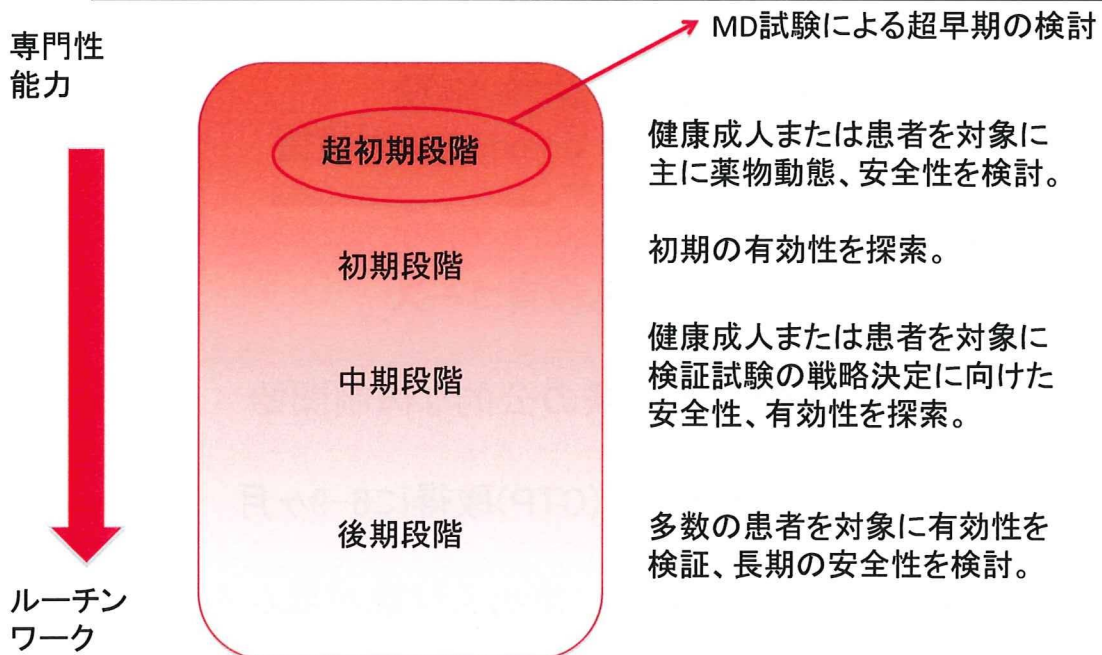
新薬のクラスごとに開発に求める試験が異なる

# 非標識体MD臨床試験 革新的戦略への挑戦

北里大学東病院  
熊谷雄治

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P204

## これからの新薬開発の流れ



Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P205

## マイクロドーズ臨床試験に関する疑問

- ・薬物動態が原因の開発中止は未だに多いのか？
- ・非臨床データは本当にこれで十分なのか？
- ・Microdoseと臨床用量で薬物動態は線型なのか？  
そもそも線型性は必須か？
- ・開発戦略の上で本当に有用か？
- ・治験審査委員会の承認はとれるか？  
ラベル体の使用が受け入れられるか？

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P206

## マイクロドーズ臨床試験の有用性に関する検討

- ・ CREAM study (Lappin G et al. Clin Pharmacol Ther 2006)  
AMS を用いて5種の薬物についてマイクロドーズと臨床用量の薬物動態を比較。  
midazolam、diazepam、ZK 253について予測性が高い。  
warfarinの予測性は低く、erythromycinは製剤に問題があった。
- ・ 日本国内における検討  
fexofenadine、nicardipineを用いた自主的な臨床研究で薬物動態に線型性を認めた。(北里大学、東京大学、JCLバイオ共同研究)  
本NEDOプロジェクトでも、今年度から複数の試験が開始、来年度以降さらに検討を重ねる予定。

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P207



- **Appropriate clinical facilities**  
Immediate access to equipment and staff of Intensive Care Unit.  
Ready availability of Intensive Care Unit facilities  
Established procedures for responsibility and transfer
- **Investigators**  
Enough expertise and experience in conducting early phase trials (i.e. phase I-II)
- **Staffs**  
Appropriate level of training and previous experience of first-in-human studies

2008 한국응용약물학회 추계학술대회

신약개발에서 안전성 약리의 중요성

**Assessment of Cardiac Safety in Clinical Trials  
- Toward Asian Collaboration**

**Yuji Kumagai**

기타사토대학 동병원 임상시험센터

## Drugs Removed from or Restricted in the U.S. Market Because of Drug Interactions

- Terfenadine (Seldane<sup>®</sup>) February 1998
- Mibefradil (Posicor<sup>®</sup>) June 1998
- Astemizole (Hismanal<sup>®</sup>) July 1999
- Grepafloxacin (Raxar<sup>®</sup>) October 1999
- Cisapride (Propulsid<sup>®</sup>) January 2000

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P210

## QT Prolongation and Risk of TdP

- FDA concept paper notes importance of magnitude of mean maximal QT/QTc effect:

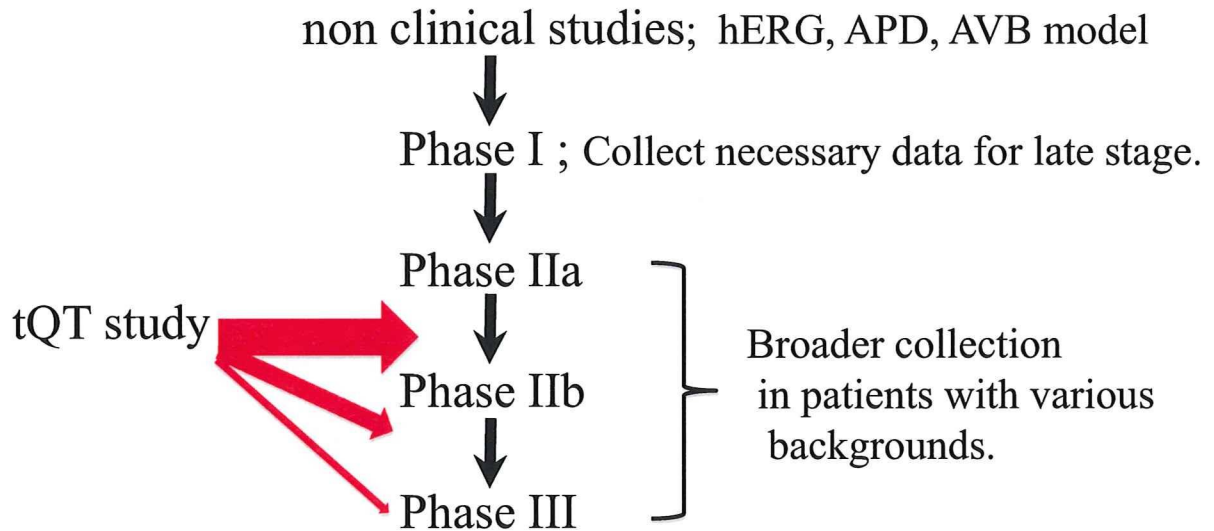
< 5 msec	no TdP
<b><u>5 - 10 msec</u></b>	<b><u>no clear risk</u></b>
10 - 20 msec	some concern
➤ 20 msec	substantially increased likelihood

- QT is a surrogate. There is good evidence (dofetilide, sotalol, terfenadine) that the size of the effect relates to risk of TdP, but there could be other properties that mitigate or enhance risk.
  - Robert Temple, January 2003, Shady Grove Meeting

Bayer c/o FDA

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P211

## Data Collection of QT and Stage of Development



## Criteria for negative tQT

The upper bound of 95% one-sided confidence interval  
for *the largest time* matched mean effect on QT  
*excludes 10ms.*

Since QT/QTc is known to be affected by many factors,  
a carefully designed study is necessary and a positive control  
is needed to assure assay sensitivity.

## Necessary Information for tQT study

Purpose	Necessary information
Safety of subjects	Preclinical toxicology and safety Tolerability in human
Dose selection Supratherapeutic Dose	Predicted clinical Dose Tolerated dose level Drug-Drug interaction Pharmacokinetics in special population
Design	Pharmacokinetic profile
Timing of ECGs	Pharmacokinetic profile Pharmacodynamics
Number of subjects	QT variation in human

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P214

### Intensive phase 1 study

- Placebo group of sufficient number
- Extensive recording
  - Standardized recording and central measurements
  - Reference day
  - Multiple recordings in a time point
  - Timing under consideration of hysteresis
  - PK/PD analysis
- Dose range covering predicted supratherapeutic dose

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P215