

図9. 事前ヒアリングで修正指示された施設のIRB審議結果 (合計：475施設)

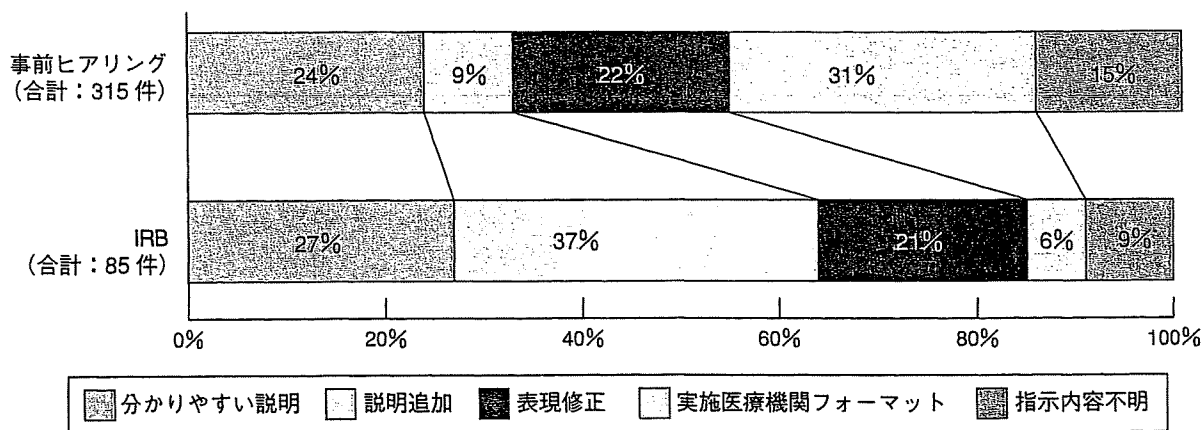


図10. 事前ヒアリングおよびIRBで説明文書の修正を指示された場合のカテゴリ

いて、事前ヒアリングで「説明文書の修正・追加」としてどのような修正指示が行われていたのかを集計した結果を表2に示した。その結果、事前ヒアリングとIRB審議において、同じ内容のカテゴリで修正を指示された実施医療機関がみられた。

表2. 「説明文書の修正・追加」に対する事前ヒアリング修正指示と「条件付き承認」内容

		IRB「条件付き承認」					小計
		分かりやすい説明	説明追加	表現修正	実施医療機関フォーマット	指示内容不明	
事前ヒアリング	分かりやすい説明	5 (22)	8 (26)	3 (18)	3 (38)	2 (40)	21 (25)
	説明追加	3 (13)	2 (7)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	7 (8)
	表現修正	11 (48)	9 (29)	4 (24)	0 (0)	0 (0)	24 (29)
	実施医療機関フォーマット	4 (17)	10 (32)	3 (18)	2 (25)	2 (40)	21 (25)
	指示内容不明	0 (0)	2 (7)	7 (41)	1 (13)	1 (20)	11 (13)
合計		23 (100)	31 (100)	17 (100)	5 (100)	8 (100)	84 (100)

※数値は件数 (合計84件) を、( ) 内は各指示内容および小計における割合 (%) を表す。

## 4. 考察

近年、IRBに先立って事前ヒアリングを実施し、審議資料の内容について検討する実施医療機関が増えていることが報告されている<sup>7,8)</sup>。今回の調査の結果、対象期間中に実施したすべての施設で事前ヒアリングを受けなかったという会社はわずか8%であり、1/3を超える依頼者から、依頼した施設の過半数で事前ヒアリングが実施されたとの回答が寄せられた。事前ヒアリングは、GCP省令では治験の依頼に際しての必要な手続きとして規定されていないが、実態としては多くの施設で実施されているものと考えられた。

事前ヒアリング・IRBともに説明文書に対する修正指示や条件付き承認が最も多く、その内容は、事前ヒアリングでは「実施医療機関フォーマット」に関する事項、IRBでは「説明追加」に関する事項が多いことから、説明文書についてはIRBではより本質的な内容について審査されている様子が見えてきた。なお、臨床評価部会TF4が行った治験プロセスの効率化に関するアンケート<sup>9)</sup>でも、説明文書のフォーマットや表現の修正が多いことが確認されている。

しかしながら、「分かりやすい説明」「表現修正」の指摘は事前ヒアリングとIRBで同程度の割合であったばかりでなく、事前ヒアリングでの修正指示内容と同様の内容で条件付き承認としたIRBが散見された。これらの結果から、記載表現の適切性の判断には、読み手の感覚が影響することが推察され、事前ヒアリングで説明文書の表現を修正することは、必ずしもIRB審議の効率化に寄与しないばかりか、本来、第三者としてのIRB委員、特に非専門委員などの、より被験者に近い立場と考えられる委員が評価すべき事項を、事前ヒアリングにより事務局担当者などが予備審査的に評価している危険性があるものと考えられる。

一方、説明文書に対する条件付き承認の中には、依頼者の評価として「本来IRBではなく事前ヒアリングで修正すべき内容」とコメントされているものもあり、IRBでは説明文書に対する“てにをは”的な言葉尻の問題を挙げるのではなく、説明内容に対するより本質的な面からの意見が出されることが望まれる。また、条件付き承認にあたっては、指示内容のみで、背景や理由が不明確な場合もあることから、その具体的な理由を依頼者に伝えることで依頼者の理解が深まるとともに、今後の治験の実施の際にも有効に活用されていくものと考えられる。

なお、説明文書の作成者については、GCP省令第9条（説明文書の作成の依頼）では、「治験の依頼をしようとする者は、治験責任医師となるべき者に対して、第50条第1項の規定により説明を行うために用いられる文書（以下『説明文書』という。）の作成を依頼しなければならない」と規定されており、説明文書の作成主体は依頼者ではなく、治験責任医師である。したがって、事前ヒアリングやIRBで修正を指示された場合でも、本来、修正を行うのは治験責任医師である。限られた時間を事前ヒアリングでチェックを行うことに使うの

ではなく、説明文書を作成する治験責任医師を支援する方が効率的であり、施設独自のフォーマットに加えて用語や表現等についてルールがある場合には、事前に治験責任医師に周知しておくことが重要と考える。

事前ヒアリングについては、「事前ヒアリングを実施しないままIRB審査を行った場合、IRBの会議時間が長くなり、質問への回答内容が不十分なため結論が先送りになってしまうことが危惧される。事前ヒアリングの報告書をIRB審議補助資料として活用することで審査ポイントがクリアになり、IRB審議の効率化につながる」旨の報告がある<sup>7)</sup>。一方、第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議では、CRCが事前ヒアリングに関わることによりIRB委員との業務分担が不明確になるのではないかという懸念について報告されている<sup>8)</sup>。審議資料に関してあらかじめ疑問点や問題点を抽出し、対応しておくことは、IRBを効率的に運営する上で有効と考えられるが、本来はIRB委員の責務である。会議時間を短縮するためであれば、海外の一部のIRBで行われているようにIRB委員による事前レビューを行い、会議までに回答を得ておく方法もある。このような方法を採用することにより、IRB委員以外の関係者による予備審査的な業務をなくすことができるものと考えられる。

今回の調査では、約半数の施設において事前ヒアリングからIRBまで4週間以上を要していた。最近では、原則として1ヵ月に1回の割合でIRBを開催している施設が多いと思われるが、このような施設の場合、事前ヒアリング直後のIRBで審議される可能性は少なく、翌月のIRB審議に回されていると思われ、むしろ、事前ヒアリングが治験を実施するまでの期間を延長している可能性も否定できない。第25回日本臨床薬理学会年会シンポジウムで紹介された2003年のアンケートでは、依頼してからIRBまでの平均期間は、国立病院・療養所：33日、国公立大学：32日、私立大学：30日、公立病院27日であったと報告<sup>4)</sup>されていた。今回のアンケートの結果でも、事前ヒアリングからIRBまで4週間以上かかる施設が約半数を占めていることから、5年の間にかえて手続きに要する期間が長期化しているように思われる。現在、統一書式の導入<sup>10)</sup>など、治験を効率的に進捗させ、早期に新薬を送り出すためにすべての治験関係者が努力しているところであり、予備審査的な事前ヒアリングを行うことによって治験の進捗に遅れが生じることがないように、不要な業務は削減していくべきと考える。

## 5. まとめ

今回、事前ヒアリングおよびIRB審査の実態について調査・検討を行った結果、多くの実施医療機関で事前ヒアリングを実施している現状が明らかになった。

事前ヒアリングにおける修正指示の多くは説明文書に関する内容であったが、IRB審議における指摘（修正指示）と重複する内容も少なくなかった。事

前ヒアリングであらかじめ疑問点や問題点を抽出，対応しておくことでIRBでの審査が効率的になるとの考え方もあるが，本来はIRB委員の責務であり，IRB委員以外の者が事前審査的なチェックや修正指示を行うことは，IRBにおける適切な審議にとって必ずしも好ましいものではないと考えられる。2008年4月に施行された改正GCPによって，外部IRBに審査を依頼することが可能となった現在，審査件数が多いことを理由にIRBの負担軽減の方法として予備審査的な業務を行う必要性は低下しているのではないだろうか。また，審査資料のチェックについては，施設独自のフォーマットや用語や表現のルール等について，あらかじめ治験責任医師に周知しておくことで軽減化することも可能と考えられる。

事前ヒアリングを行うよりは，むしろ依頼者による実施医療機関の調査選定時に，治験の実施可能性や資料内容の問題点について協議・検討する場を設けるほうが治験の効率化につながるのではないかと思われる。

今後は，治験責任医師による治験実施計画書案等の検討や説明文書作成に対する支援や協力，およびIRB委員による審議資料に対する事前レビューのフォローなどによるIRB機能の充実などの方策のほうが，治験の質の向上および効率化において重要と考えられる。

〈謝辞〉

アンケートにご回答いただきました臨床評価部会加盟会社各位，また，アンケートの実施・回収にご協力いただきました製薬協技術部に深謝いたします。

■引用文献

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令，厚生省令第28号，1997.3.27
- 2) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令，厚生労働省令第72号，2006.3.31
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令，厚生労働省令第24号，2008.2.29
- 4) 第25回日本臨床薬理学会年会シンポジウム「中央倫理委員会をいかに活用するか」，臨床医薬21(2)：143-176，2005
- 5) 大学病院臨床試験アライアンス - University Hospital Clinical Trial Alliance (UHCT Alliance) ホームページ，<http://plaza.umin.ac.jp/%7EUEHCTA/index.html>
- 6) 治験のあり方に関する検討会報告書，厚生労働省ホームページ，<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/s0919-8.html>
- 7) 古川裕之：事前ヒアリングは，なぜ必要か？（シリーズ「事前ヒアリング」①），Clinical Research Professionals No.7：31-36，2008
- 8) 第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢，会議7「CRCによるIRBの質向上のための取り組み～CRCもIRBに参画しよう！～」，会議セッション報告
- 9) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会・部会資料「治験プロセスの効率化に関する検討（治験資料のカスタマイズに関して）」，2009
- 10) 治験の依頼等に係る統一書式について（通知），医政研発第1221002号，2007.12.21

## 治験のグローバル化を考えるための 視点

1. 議論は(正しい)データに基づく必要がある。
2. 世界の中で日本が置かれている状況を、正しく把握する必要がある。
3. 日本の「より良く治験を行う力」と「新薬を創生する力」の関係をより明確に意識する必要がある。
4. 需要と供給の構図を踏まえて、需要側へのアプローチをより真剣に考える必要がある。

091019 報告 分担研究者  
小野 俊介・斉藤 和幸

### 世界の臨床試験実施地域と数

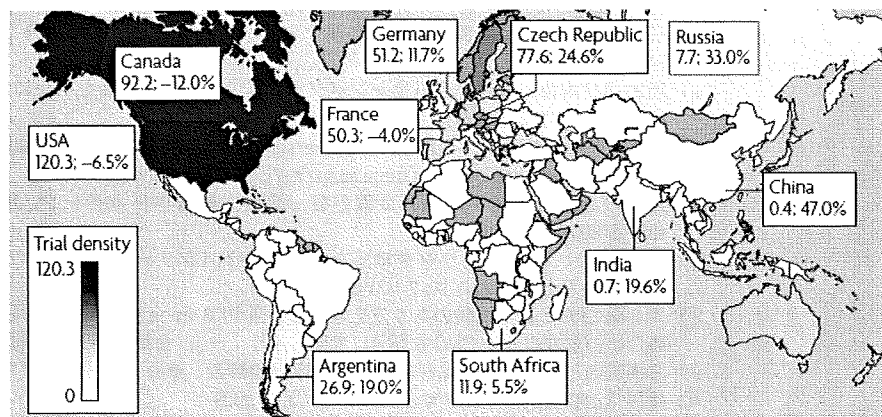
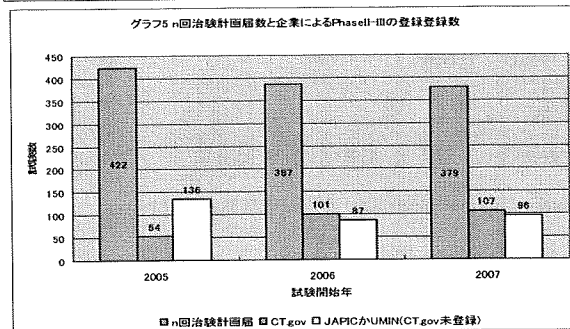
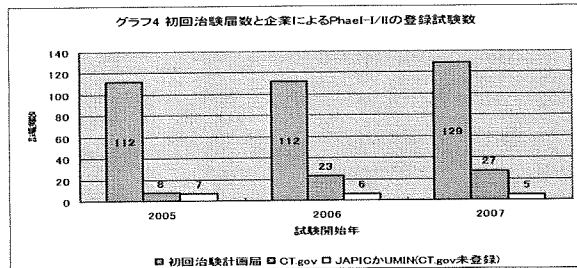


Figure 1 | Density of actively recruiting clinical sites of biopharmaceutical clinical trials worldwide. Density is in per country inhabitant (in millions; based on 2005 population censuses); darker orange/red denotes a higher density. The trial density and average relative annual growth rate in percent is shown for selected countries. The countries in grey had no actively recruiting biopharmaceutical clinical trial sites as of 12 April 2007.

(Nature Reviews Drug Discovery 2008;7:13-4.)

海外のデータソースにおける日本のデータは相当量が欠落  
日本は定常的に過小評価されていると予想される



中村  
(卒論 2009)

新薬の「創生」は米国独り勝ち

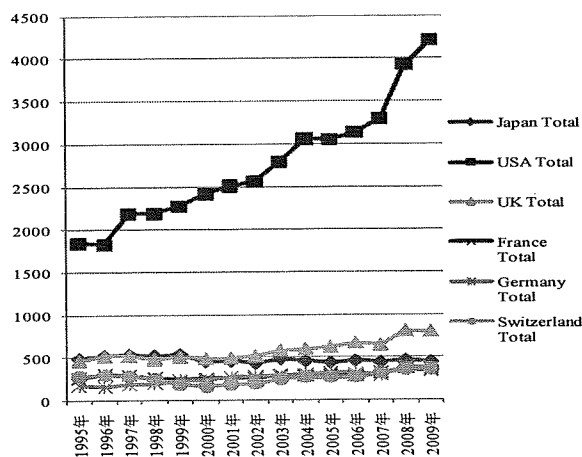


Figure 1. Originator別、開発品目の種類数

(山中、石橋(未発表))

## 日本が世界2位の新薬「創生」国だったのは過去の話

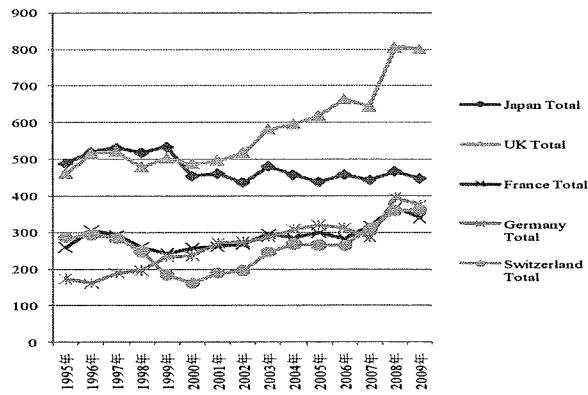
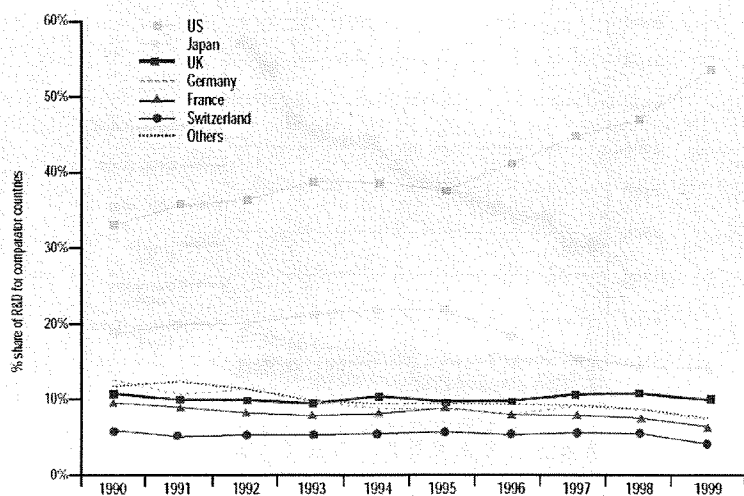


Figure 2. Originator別、開発品目の種類数 (USA除く)

(山中、石橋(未発表))

## Shrinking R&D expenditures in 1990s

Chart: % of developed world pharmaceutical R&D spend, 1990-1999

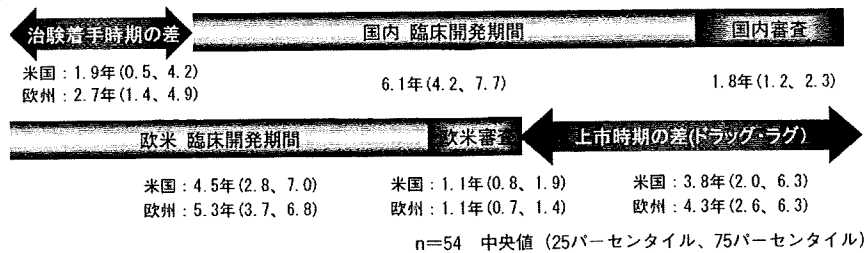


Source: National trade associations

Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force 2001 (UK)

## 最近販売された新薬でのドラッグラグ (石橋. 政策研ニュース No.24, 2008)

図1 治験着手時期、開発期間、審査期間がドラッグ・ラグに及ぼす影響

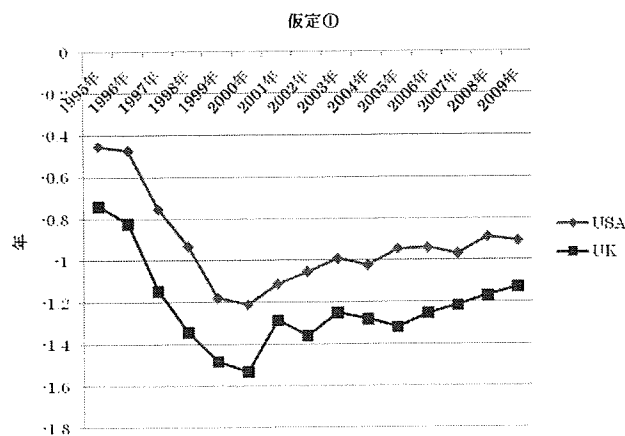


簡単に言うと、

『1990年代後半は、米国より2年くらい開発が遅れて始まって、臨床試験期間が1年半くらい長くて、承認に半年くらい余計にかかった。』

## 日本の新薬開発の遅れの本当の姿はこんな感じ

山中 他(未発表)



ある時点で、開発段階にある「すべての新薬候補」が、「どのくらい」遅れているかを仮定に基づき試算。

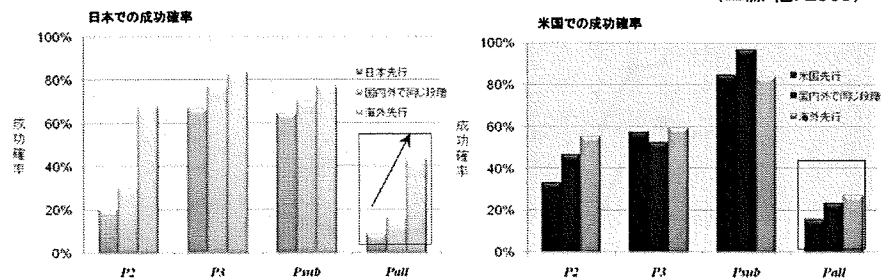


## 企業の開発の進め方の決定プロセスを念頭において承認 審査・GCP等の制度論を考える必要がある。

- 外資系企業の日本支社 affiliate の場合
  - 大企業の場合
    - 日本支社の社員が、本社のパイプライン品目(例えば100個)の中から、次の式を満たすように、何割か(例えば30個くらい)を選択する。
    - $\text{Max. } \sum(\text{期待売上}) = \sum(\text{成功後の予想売上}) * (\text{主観成功確率}) - (\text{開発費用})$
    - $\text{s.t. } (\text{開発リソース(予算、人数)}) \leq \text{日本に割り当てられている予算、人数}$
  - 中小企業の場合
    - 本社から「これをやれ」と言われる。以上。
- 日本企業の場合
  - 自社のパイプライン品目の中から、世界での売上を最大化する。
  - 通常はまず米国で開発。次にその成果を使って最も効率よく開発が進む地域で開発を順次進める。例えば、まず東南アジア諸国、それから日本。

## 企業は、日本での開発を遅らせた方が幸せになれる

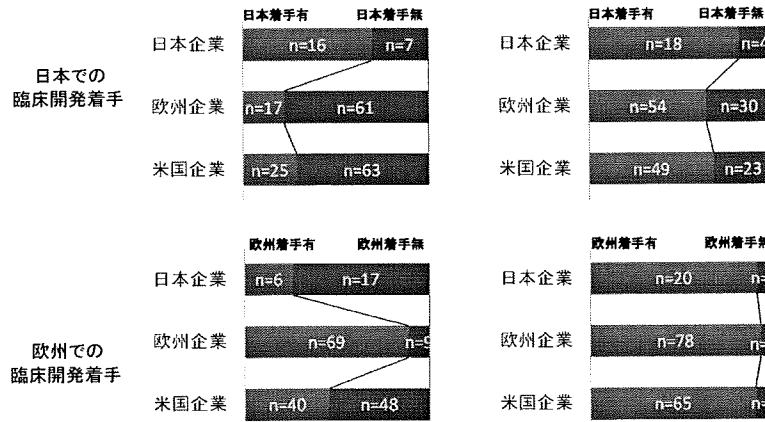
- 日本の開発を遅らせれば遅らせるほど、日本の開発の成功確率が上がる。  
(工藤 他. 2009)



- 海外からの申請の遅れは、予想売上高や臨床試験に要する費用そのものではなく、企業が内資か外資か、アライアンス戦略(得意な領域への集中等)、開発戦略(ブリッジング等)と深く関係している。(平井 他. CPT(2009, in press))

企業の自国・自地域優先主義は依然残る。これをどう使うか

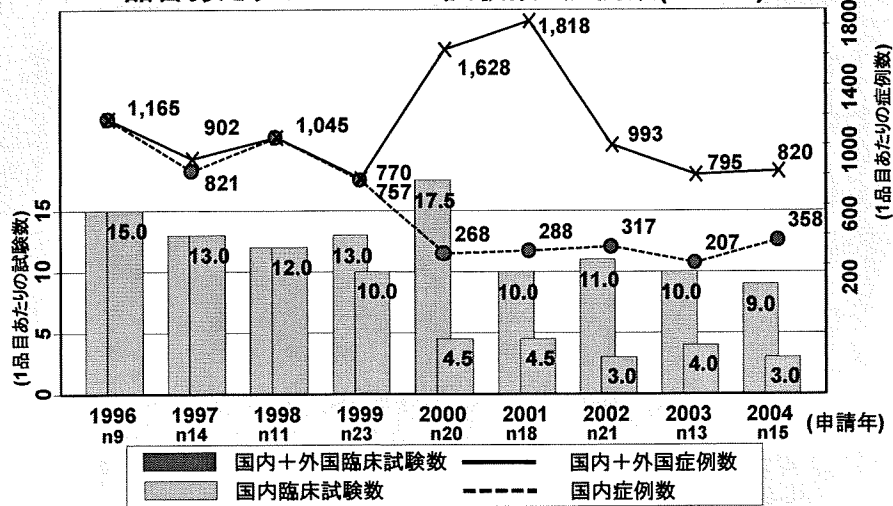
- ・企業は、米国での開発優先の次に、自テリトリー内での開発を優先する。  
(中村 他(2009)) 米国でPhase I/II-II段階のNME(189品目) 米国でPhase II/III-III段階のNME(178品目)



- ・新薬の参入には、国境、言語が影響している (Kyle. 2006)。

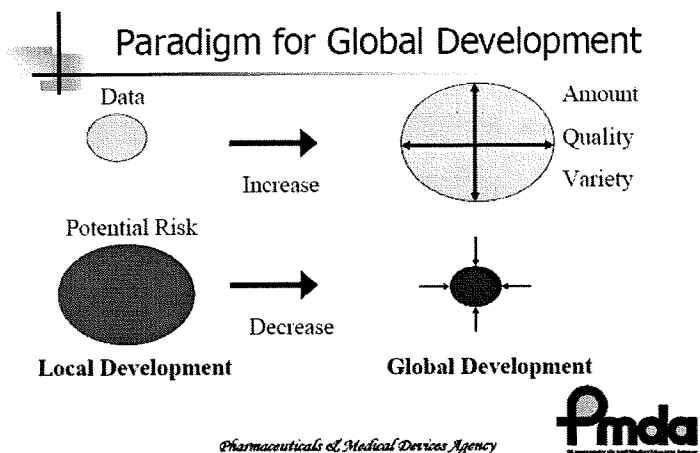
1品目あたりの試験数: 約10試験、症例数800例  
国内試験は3~4試験、症例数は300例にまで減少

1品目あたりのPhase1-3試験数と症例数(NMEs)

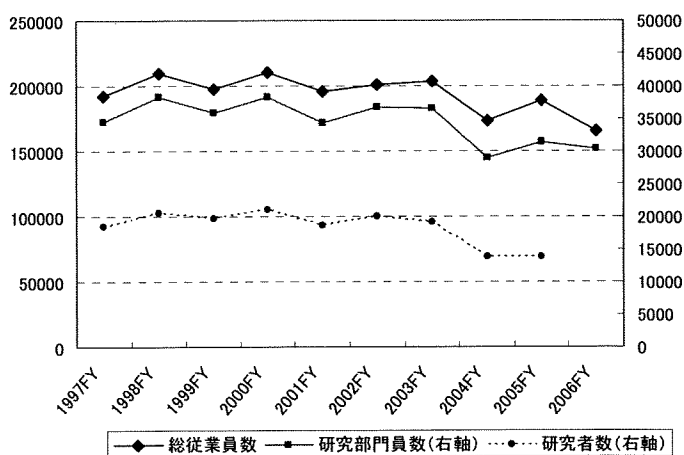


安田(医薬産業政策研究所)、小野(2008)

## この主張はどこか変

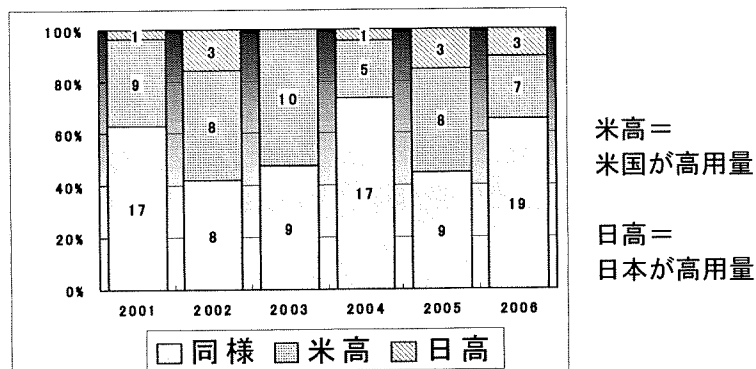


## 日本から基礎研究を行う人材が消えていく：真の空洞化



厚労省(医政局経済課)が2006FYから研究者数の集計の公表を止めてしまった。何を考えているのだろうか？

「わざわざ日本で試験をやる必要はない」は正しいか  
新薬の日米間の用量比較



- ポイント1: 製薬企業は臨床試験の結果を踏まえて、新薬を各国仕様にカスタマイズしている。せざるをえない。  
ポイント2: カスタマイズしなかったら? 副作用で黄疸が出たり。誰も気づかぬまま、何十年も、少しずつ、死にそうな人や死ぬ人が出る。

(Arnold 他. 2008)

日本人の用量設定はいい加減でも影響ない? 一つの試算。

こういう試算なしに「良い」「悪い」を議論してきた 情けない …

- スタチン系
- 用量設定試験を実施すると: 2年間の遅れを仮定
- 臨床試験を実施しないと: 高い用量か、低い用量かで間違える可能性。
  - 高い用量に間違えると: 副作用増える (横紋筋融解症が最適用量の20倍)\* (\*文献に基づく)、肝障害等が2倍
  - 低い用量に間違えると: 有効率下がる (50%と仮定)
- 30年間 (50歳で服用始めて死ぬまで)の QALYs
- 試算の結果:

	QALYs
プラセボ群	12.02
最適用量群	12.71
高用量誤り群	12.01
低用量誤り群	12.43

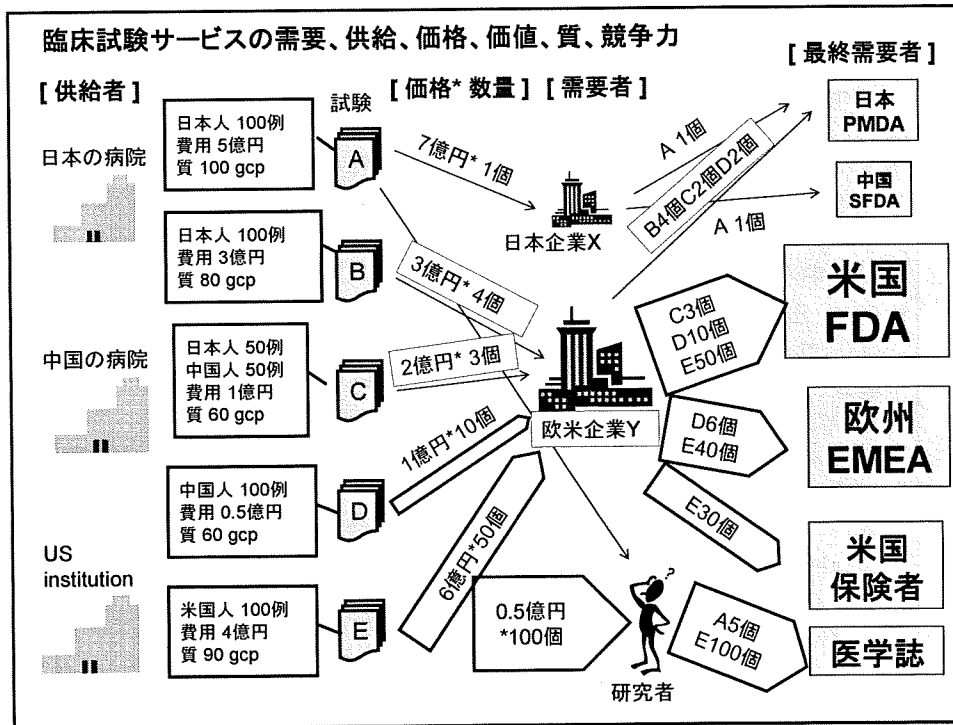
仮に直接的な試験費用が数十億円程度ならば、数千円/QALYという驚異的な効率の投資となる。犯罪的にすばらしい投資。

**グローバル化：  
承認用量とPK(AUC等)の関係も難しい**

- 最近承認された新薬について、日・米の承認用量比とAUC比には明確な関係は見られない（福永 他(未発表)）。
  - 用量設定の世界はそう単純ではなさそう。
  - 「人種差のありそうな薬では、PK試験が重要だ」と言うときの根拠を引き続き積み重ねる必要があるかもしれない。

(余談1) 人種・民族差の話が時に混乱する背景

民族差を見つける動機を持つ人	民族差を否定する動機を持つ人
副作用被害や不十分な効果による被害から日本人の健康を守る神経質な人。 一般にはPMDA審査官	人類皆兄弟を鷹揚に(根拠なく)信ずる人
	国際共同開発・治験を政策として推進する立場の人々。厚労省・PMDAの首脳
(日本での治験を長期的に大切にしたい人)* どのくらいいるかは不明。	日本で治験を実施したくない・してほしくない人。例: 治験産業ライバル国である韓国、インドの人。
	とりあえず国際共同治験に参加したい日本の治験施設・産業の人
日本で治験・申請を完結したい人。例: 中小規模の国内企業	日本治験データを輸出したい人。欧米治験データを輸入したい人。例: グローバル企業(内資、外資とも)
人種・民族差の研究者	グローバル治験に参加する研究者
日本人 (例: 森田健作)	外資企業の臨床開発部門のアメリカ人



**公共工事型政策が失敗するのは当然**  
**重要なのは臨床試験の「成果」を「使う人」を増やすこと**

<p>米で実施される試験は:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 米政府が直接買ってくれる (NIHは数兆円くらい買ってくれる等)</li> <li>* 世界中の企業を買ってくれる</li> <li>* FDA、EMEA、途上国の当局が買ってくれる</li> <li>* 欧米の保険償還 (薬価設定) の決定のために保険会社・HMO・公定書協会等が買ってくれる</li> <li>* 一流の欧米学会誌が掲載してくれる</li> <li>* 国内外の学会・専門医が教科書やガイドライン策定の根拠に使ってくれる</li> </ul>	<p>日本で実施される試験は:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 日本政府はあまり買ってくれない</li> <li>* 日本で商売する一部の企業しか買ってくれない</li> <li>* PMDAと一部のアジア当局しか使ってくれない (さらにPMDAは日本データは欲しくないと言いだめた)</li> <li>* 日本では保険・薬価の設定根拠として使ってくれない</li> <li>* 国内誌や商業誌しか掲載してくれない</li> <li>* 日本のガイドライン策定では欧米の教科書・GLの方をありがたがる</li> </ul>
---	--

国際共同試験になったときに増える需要  
Increasing demand for global studies including Japan

米で実施される試験は:

- \* 米政府が直接買ってくれる (NIHは数兆円くらい買ってくれる等)
- \* 世界中の企業が買ってくれる
- \* FDA、EMEA、途上国の当局が使ってくれる
- \* 欧米の保険償還 (薬価設定) の決定のために保険会社・HMO・公定書協会等が使ってくれる
- \* 一流の欧米学会誌が掲載してくれる
- \* 国内外の学会・専門医が教科書やガイドライン策定の根拠に使ってくれる

日本で実施される試験は:

- \* 日本政府はあまり買ってくれない
- \* 費用対効果次第で世界で商売する企業が買ってくれるようになる
- \* FDA、EMEAは、自地域 (白人等) の被験者数が一定以上確保されていれば使ってくれる (はず)
- \* PMDAは国策だから使う
- \* 日本では保険・薬価の設定根拠として使ってくれない
- \* 一流の欧米学会誌が掲載してくれる (はず)
- \* 国内外の学会・専門医が教科書やガイドライン策定の根拠に使ってくれるようになる (はず)

(余談 2) GCPの世界での最近の葯蕘問答

(一見会話が成立しているが、本当は話しが通じていない。海外ともめる原因)

- 当局 「サンプリングSDVで治験の質が確保されるなら、実施しても良い。」
- 企業 「サンプリングSDVは手抜きではない。実施しよう。」
  - 薬事法上「申請資料に間違いがあってはならない (合格・不合格を 1 or 0で判断)」という当局のタテマエがある限り、話がかみ合うわけがない。
    - タテマエがある限り、サンプリングSDVは「手抜き」
- 真剣に取り組むならば:
  - 「1%程度の記載の食い違いならば了とする」といった当局スタンスの明示が必要。
  - 「GCPに違反があった治験データでも、科学的審査の材料として使うべきものは使う。「GCP違反の症例を7例削除する」といった扱いはしない」といったスタンスを採用する手もある。

### (余談 3) 日本のGCP省令における「誤り」

翻訳すると、たぶん違和感が生じる日本のGCP

#### 第1条(趣旨)

この省令は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、薬事法第14条第3項に規定する厚生労働大臣の定める基準のうち医薬品の臨床試験の実施に係るもの並びに第80条の2第1項、第4項及び第5項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

#### (参考) ICH GCP

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.



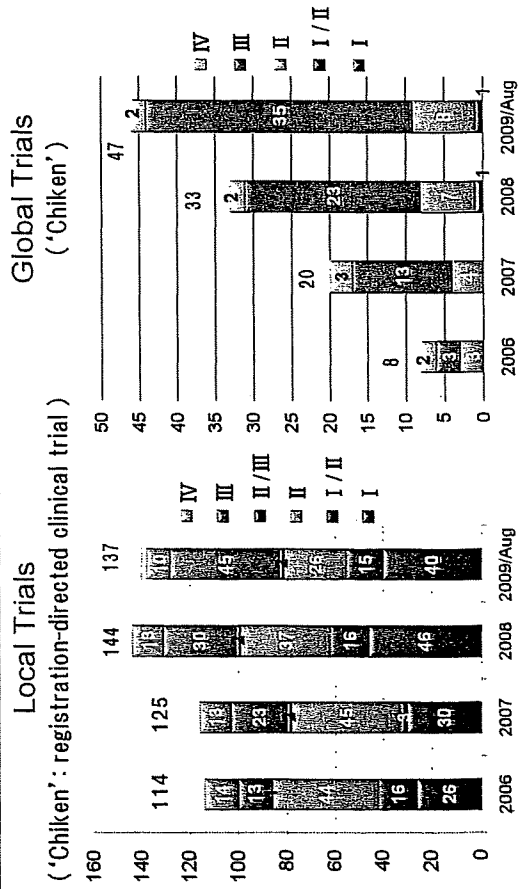
# Global trials from a CRC perspective at National Cancer Center Hospital

Hiroko Nakahama RN, MA, CCRP  
Yasuhiro Fujiwara MD, PhD  
National Cancer Center Hospital

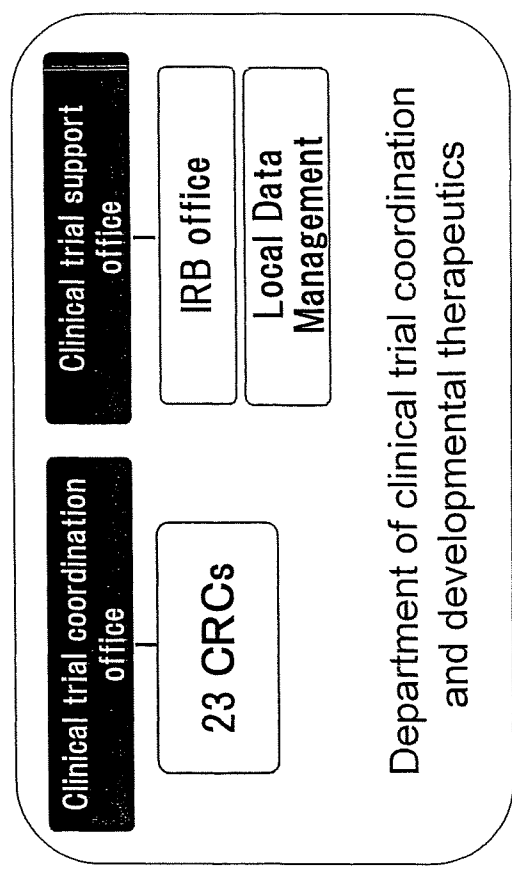
## Topics

- Current conditions at NCCH
- CRCs issues in Global Trials
- Matters resolved at NCCH
- Matters to be resolved at NCCH
- Issues for the future

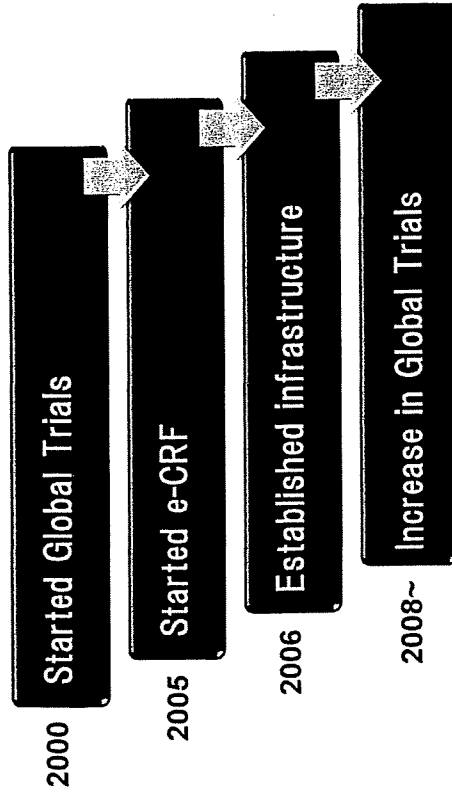
## Clinical Trials at NCCH



## Department of Clinical Trials at NCCH



## History of Global Trials at NCCCH



Drug Information Association  
www.diahome.org

The 6th DIA Japan Annual Meeting

5

Drug Information Association  
www.diahome.org

The 6th DIA Japan Annual Meeting

6

## Issues of differences in language

- Protocols and study procedure manuals
  - Usage of translated version
- Case Report Form (CRF)
  - Reading and data entry in English
- Applications for IRB
  - Needs for translation into Japanese
- Clinical records
  - Reports both in English and Japanese
- Interactive Voice Response System (IVRS)
  - Interactive Web Response System (IWRs)

## Issues of differences in medical environment

- Investigational products
  - Differences in handling
  - Provided to patients
- Central laboratory
  - Double samplings and results
  - Differences in methods and machineries for examinations
- Differences in survival follow-up information
- Enrollment speed

Drug Information Association  
www.diahome.org

The 6th DIA Japan Annual Meeting

7

## Issues of differences in regulations

- Documents
  - Differences in handling original data
  - Signature
  - Record retention
- Serious Adverse Event (SAE)
  - Reports both in English and Japanese + eCRF
  - Report within 24 hours
- Audit
  - Ready for the near future

Drug Information Association  
www.diahome.org

The 6th DIA Japan Annual Meeting

8

## Matters resolved at NCCH

- Infrastructure Maintenance
  - Data communication environments
  - Correspond to global software
  - Expansion of SDV places
  - Made common methods
    - Cooperation with co-medical staff
    - Management of Investigational Products
    - Management of Examinations

## Matters resolved at NCCH

- Education on clinical research in hospital
  - Training programs in clinical research
    - For doctors
    - For nurses
    - For co-medical staff
  - Special units in hospital
    - Two clinical trial units for inpatients (64 beds)
    - Conducted clinical trials to develop new treatments
    - Outpatient treatment center

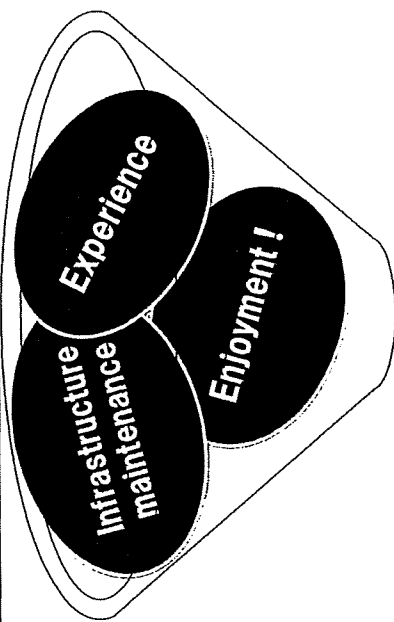
## Matters to be resolved at NCCH

- Create an electronic clinical record system for clinical research
  - Management of patients in clinical research
  - Legibility and completeness of original data
  - Output system for CDISC
- Create an efficient system for IRB
  - Speed up review
  - Move to a paperless system
- Learn by experience
  - Practice in English
  - Just do it !!

## Issues for the future at NCCH

- Try proprietary tools
- Expand knowledge
  - Difference in regulations
- Collection of the know-how from experience
  - Standardization
  - Promotion of efficiency
- Management
- Further improvement in Infrastructure Maintenance

## Current CRCs at NCCH



**Do not distinguish  
between Local Trials and Global Trials**

Drug Information Association  
www.diahome.org

Drug Information Association  
www.diahome.org

The 6th DIA Japan Annual Meeting

# Thank you