

應のみならず日本の教育病院では何処も大きな問題である。改善策として、われわれは本事業を通じて、倫理審査関係書式の電子化を進めるなどの効率化を積極的に進めてきたが、臨床研究案件数の増加は、こうした効率化を遥かに上回る勢いである。

欧米や韓国では、いわゆる中央 IRB を利用した中央倫理審査や、臨床研究支援体制の整った施設における multi-track IRB など、複数の倫理審査機関の機能の運用によって、倫理審査が時宜を得て円滑に進められている現状がある。ここでも、日本の臨床医の極端な多忙（このため審査委員として倫理委員会に出席する時間が確保できない）と、これにもとづく倫理委員会開催頻度の制約（一ヶ月に複数回の開催を計画しても、議決可能なだけの出席者数が到底確保できない）とは、倫理委員会活動の充実にとって大きな制約であり、臨床研究の倫理指針遵守を担保しつつ臨床研究の活性化を進めていく上での解決すべき問題のひとつである。

加えて、倫理委員会活動そのもの（新規申請の受理、pre-review ならびに review、審議、承認、承認後の監視、申請者との連絡など）を支えるための人的・物的・予算上の不足が大きな問題として今なお残っている。電子化の推進がどれだけ審査を効率化できるにしても、人的体制の大幅な増強なくしてはそもそも電子処理にも十分な対応が適わない上、そもそも電子化とその維持が極めて高価であるのは、電子カルテ導入で周知のことである。これに関しては、倫理申請に際しての課金によって財源を確保しこれを原資とした専従者の新任が強く望まれるところである。しかし、全国の教育病院全てでこうした水準・規模での倫理審査機能を個別に準備・維持することは實際上不可能に近いので、中長期的な対策の案出——中央倫理審査機能の公的設置、中規模以上の教育病院における倫理審査機能の拡大、小規模医療機関における臨床研究実施の場合のこれらの他所の倫理審査機能の使用といった方向性の検討が早晚必須になるものと思われる。

なお、我々は、Minnesota 大学 Academic Health Center との交流を通じて、米国における臨床研究機関の水準の担保のひとつの方法として、米国 The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs (AAHRPP) の掲げる整備目標に沿って、その国際認証を得ることを、本事業の目標のうちに掲げてきた。Minnesota 大学の IRB 事務局担当者によれば、AAHRPP 認証の取得は、中立な第 3 者の客観的評価により、自施設の臨床研究における被験者保護が国際的に適正と認められる水準で確保されていることを対外的に示すための有用な手段として活用されており、北米を中心に中国、韓国、シンガポールなどアジア諸国でも認証済みの施設が多数みられる。認証の申請と審査で直ちに可否を決されるというよりも、AAHRPP の公開されている評価基準に準拠して、臨床研究に関する被験者保護のあり方について自己点検を行い、AAHRPP と協力しつつ認証を勝ち得ていくのが通例であるとの説明があった。そこで、平成 23 年度からは、上記の評価基準の一つ一つを徹して、慶應における臨床研究体制がどこまで整備され、不足している点はどこかを検討する作業を進めてきた。詳細は省くが、米国保健省と同団体の推奨する被験者保護プログラム (Human Research Protection Program, HRPP) を本邦で実施するうえで

は、特にこのプログラムを実施するに足る人員・組織・財政基盤、ならびに被験者や地域住民のための活動において我々の体制の不十分な側面が明らかになった。この点は、上に述べた、倫理委員会活動そのものが、急増し複雑化する臨床研究に人員・予算・体制の面で十分応じきれないという現状と全く軌を一にしており、臨床研究の支援体制の整備がなお遠慮であることを示唆する。

(2) 企業主導治験の運用を巡る諸問題について——特に国際共同治験について

平成21年～23年度に亘る企業主導治験に対する支援活動を通じて浮き彫りになってきた傾向は、治験の運用の複雑化・多様化・国際化の3点に集約されるように思われる。これには、具体的には、国際共同治験の増加、対象疾患の複雑化・重症化、試験デザインの複雑化、有効性・安全性の評価項目の中央判定／中央測定の増加、日常診療と異なる試験独自の機器・手順の使用といった変化であり、何れも治験の国際的・効率的運営（多国間・多施設間での治験の推進による重要な新薬の早期承認・一国あたりの施設負担の減少）による drug lag の解消への一寄与であるといえるだろう。しかし、他方、こうした変化は、①治験コーディネーターや病院内の治験関連部署（看護部、薬剤部、中央検査部、放射線部など）の業務の複雑化、②依頼者である製薬企業の開発担当者、治験実務を担うCROのモニター、ならびに病院側のCRCの三者の間の交渉・連絡の増大、以上2点と表裏一体であるので、誤解・連絡の遅れや手違いの危険は、従来よりも却って大きいといわざるを得ない。時には、①②に著しく時間を要するがためになかなか肝心の治験開始に至らない場合さえ散見される。臨床研究実施基盤整備を通じて、CRCの増員、CRC個々のOJTや経験の蓄積、人材育成を進めてきたにもかかわらず、CRC実務の複雑化・業務量の増大は、CRC増員を相殺する程度に至っているようにみえる。治験の複雑化・国際化・迅速化に伴って従来よりも多数の治験関連人員が必要になるのは不可避である。医療機関のおかれた厳しい財政状況を考えると、ここでも、高水準の治験に対応できる人員・施設・設備を維持し得る医療機関と、そうでない機関との二極化に至るように思われる。

更に付言すれば、治験依頼者である製薬企業側も、治験の国際化・多様化に対して一様に適切に対応できているとはいえないといわざるを得ない。「結果」の項で既に述べた如く、依頼者内部での見解（例えば組入れ基準の詳細の解釈、治験運営上の実務上の取り決めなどに関して）が国内外で一貫しない場合や、日本の施設から挙げられた疑問や提案が適切に参加各国と共有されない場合、些細な連絡が数カ国に亘る多数の関係者の間を電子メールや電話会議でやり取りされるうちに著しく曲解される場合などは、日常茶飯の如くに認められる。国際共同治験の運営面に関しては企業側の改善努力もなお一層必要であろうと思われる。海外他国の研究者から、慶應の研究者に対してある国際共同治験参加の打診があり準備を進めたが、同治験の日本での運営を行なう企業側の準備に一年以上を費やしたため、十分な候補患者を有する日本の主要な研究者では参加の準備を整えていたのに、結局時宜を得た治験開始が日本では不可能であった最近の例がある。予想外の急激な国際共

同治験の増加は、医学的水準の国際化、世界同時開発といった目的にはよく合致し慶賀すべきものであるにせよ、その運営にあたる現場は、産学を問わず対応に苦慮しているのが現実である。ここでも、煩雑で日常の日本の診療と異なる条件の多い国際共同治験に対応する体制整備の可否によって、産・学とも二極化傾向の傾向は否めないであろう。

(3) 臨床研究全般を巡る産学連携について

利益相反の理解や管理に関する旧弊な見解・誤解、医療領域における産学連携（治験の枠外での）への不慣れ、大口顧客としての病院に対する営業活動と研究機関としての大学医学部との連携との混同などの産学連携上の諸問題は、平成21年度、22年度の総括研究報告書に記したときからほとんど変わらないまま現在に至る。しかし、企業からの委託臨床研究への支援業務は着実に増加しており、狭義の治験ではない、広義の臨床研究における運営支援への企業からの需要に対して、質・量ともに高い応需をCCRは続けてきており、今後も重要な機能として拡充が必要であろう。

他方、製薬企業の委託による臨床研究に際して、必要な安全性情報の管理、監査、検体の送付や処理などの業務を、CCRでとりまとめてCROに委託し円滑な運営を行なう経験は既に相当蓄積されている。上述のように複雑化する一方の臨床研究を円滑に運営するためには、より多数の stakeholder・職種・業者が如何に対等・公平に共同し、必要十分な費用や知識を分担し得るかが鍵であるものと思われる。

(4) 臨床研究と国際化について²⁾⁻¹⁰⁾

本事業が端緒についた頃はまだ余り日本国内で耳にすることの多くなかった Academic Research Organization (ARO) の概念は、この数年のうちに内外で広く人口に膾炙するようになった (Goldenberg et al., 2011)。その役割はさまざまであり、我々が米国 Massachusetts General Hospital Clinical Trial Institute Network 他と共同で行なってきた業務に即していえば、大規模臨床研究における施設間差の最小化（評価者間信頼度の担保）や各施設の担当医に対する講習・評価などに代表される、臨床試験の質の均質化、臨床医学的意義の強調が、一般のCROでは出来ずAROに求められるところであるといえる。これには、臨床試験の大規模化に伴って極めて多数の症例を組入れる必要が生じ、これを担う企業であるCROは、どうしても組入れ基準の解釈において拙速を尊びがちな傾向が否定できず、従って症例の組入れの一定の調節を行なう機能を、CROとは別途に確保せざるを得ないからでもある。従って、今後、AROの機能は、多施設共同臨床研究において、さまざまな形で求められていくものと予想される。ただし、その名の通りAROは企業でなくあくまで大学・研究機関の一部門であるので、規模・人員・財政基盤に当然制約があるから、各国のARO間の連携・協力による運営が、臨床研究の国際化にあたって極めて重要になってくるものと考えられる。この3年間の我々の経験でも、ARO相互の連携関係の樹立は、ARO、CRO、SMO、製薬企業間（即ち産学間）における連携に比べて、遥かに容易、円滑、公平であったこと

が極めて印象深かった点である。

臨床研究がより国際的な多施設共同型のものになっていく趨勢は歓迎すべきであるが、臨床研究の国際化は、同時に、各国間の体制の違い、規制要件に関する認識の違いなどの諸問題を浮き彫りにしつつある。2011年5月12, 13日にドイツで行なわれた OECD Global Science Forum: Working Group to Facilitate International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials, これに続いて2012年3月8日, 9日の両日フランスで行なわれた OECD sub-working group on risk-based approach to clinical trial regulation を通じて、非商業的（製造販売承認に関与しない）臨床試験に関しては、包含される risk に応じて異なった手順、安全性情報取り扱いなどを定めるべきとする OECD recommendation 草案が起草されたところである。「治験」と「治験以外の臨床研究」の二本立てで体制整備を進めてきた日本の産官学の経験が、こうした国際的趨勢の中での有意義な貢献につながる可能性も期待される。

つまり、臨床研究の計画・運営・実施に係る体制の規模・人材・財政基盤、臨床研究者の教育研修や経験あるいは時間的・経済的余裕といった点では、確かに日本は他先進国はもとよりアジア諸国の後塵を拝してきたことは否めないものの、多施設共同の大規模臨床試験における評価者間信頼度、protocol 遵守といった試験自体の高品質の維持や、目的（新薬製造販売承認のため、あるいは既存薬の適応症内での効果比較など）に応じた規制要件の適切な運用といった幾つかの項目においては、これまでの日本の産官学の苦心や尽力の結果、他国に十分比肩し、あるいは時として他国の垂範たり得る場合もあるように見える。

- 1) 兪 炳匡:「改革」のための医療経済学, メディカ出版, 2006
- 2) Rosalind L Smyth: A risk adapted approach to the governance of clinical trials-The research community needs to support a new initiative to reduce the regulatory burden. *BMJ* 2011;343:d6756
- 3) Neil A. Goldenberg, Alex C. Spyropoulos, Jonathan L. Halperin, Craig M. Kessler, Sam Schulman, Alexander G. G. Turpie, Allan M. Skene, Neal R. Cutler, and William R. Hiatt, for the Antithrombotic Trials Leadership and Steering Group: Improving academic leadership and oversight in large industry-sponsored clinical trials: the ARO-CRO model. *Blood* 2011 117: 2089-2092
- 4) Oana Brosteanu, Peggy Houben, Kristina Ihrig, Christian Ohmann, Ursula Paulus, Beate Pfister, Gabriele Schwarz, Anke Strenge-Hesse, and Ulrike Zettelmeyer: Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in noncommercial clinical trials. *Clinical Trials* 2009; 6: 585-596
- 5) Paul M Stewart, Anna Stears, Jeremy W Tomlinson, Morris J Brown: Regulation—the real threat to clinical research. *BMJ* 2008;337:a1732
- 6) Rawlins, M: De testimonio: on the evidence for decisions about the use of

therapeutic interventions. Lancet 372, 2152-61, 2008

- 7) Chalmers & Glasziou: Stages of waste in the production and reporting of research evidence relevant to clinicians and patients. Lancet 374: 86-89, 2009.
- 8) Martin DF et al.: Identifying and Eliminating the Roadblocks to Comparative-Effectiveness Research. New Eng J Med 363:105-107, 2010
- 9) Young, RC: Cancer Clinical Trials – A Chronic but Curable Crisis. N Eng J Med 363:306-309, 2010
- 10) Lang T et al.: Clinical research: time for sensible global guidelines. Lancet 377: 1553-1555, 2010.

(V) 結論

平成21年度、22年度、23年度の三カ年に亘って、既存のCCRの機能を元に、国際水準の臨床研究を可能ならしめる支援体制の確立と、国際共同治験の迅速円滑な遂行を行うための学内外における連携体制の確立とを目指した本研究の目標に沿い、一貫した体制整備を進めてきた。国際共同治験においては受注数の増加とともに、日本からの参加全施設に対する中央判定業務の提供を欧米のAROとの連携のもとに行うというようなARO業務の経験も漸次増加し、海外の幾つかのAROとの提携も軌道に乗るに至ったところである。国際共同の自主臨床試験、国際水準（国際誌掲載水準）の臨床研究への支援体制も充実しつつあり、国際的に遜色ないAROとしての基本機能はこの3年でほぼ構築しえたものといえるであろう。但し、例えばOxford大学Clinical Trial Service Unitは実に100人の専任教職員を有して自前で電子症例報告書の作成まで応需できる体制であることを考えると、彼我の体制・規模の懸隔はなお圧倒的である。今後の永続的な国際水準の臨床研究・治験の推進にあたって、CTSU規模の支援組織が日本にも必須であるとすれば、日本における臨床研究支援組織は、漸くやっとな国際水準の組織に参加しつついくつかの協力に依る状態に達したにすぎない。日本の研究組織が中心となって国際的臨床研究を主体的に組織・先導するには、なお相当な人的・経済的注力が不可欠であるといわざるを得ない。しかし、こうしたわが国のなお厳しい状況下でも、日本の臨床研究の運営および成果が高品質であることが漸く国際的に認知される傾向もあるように見え、日本の現状の許す範囲内での協力を求める声が海外のAROや企業から寄せられつつあるのは、これまでの苦心に報うところである。

他方、治験を含め広義の臨床研究に関する本邦の産学連携に関しては依然種々の改善すべき点が残っており、円滑公正に協力できるような体制と意識を整えた企業・大学と、そうでないところとの二極分化が顕著になってきたのがこの数年であったともいえる。

以上を要するに、三カ年の注力で達成したところは決して少なくないものと思われるも

の、諸外国の同様の機関の水準に比した場合の規模・人員・財政基盤の差、産学連携の不如意の2点は、短期的解決の困難な課題としてみます明確になったものといえるだろう。

(VII) 本研究結果に関連した対外的発表

研究分担者個々の参加した個別臨床研究に関しては大部に上るので、ここではCCRの臨床研究支援業務に特に関連したもののみに限定して掲載するにとどめる。

(1) 紙上発表

- 佐藤裕史：日本の臨床研究—今昔と将来。臨床整形外科 2009; 44(3):239-240.
- 佐藤裕史：治験中核病院における国際共同治験に向けた整備：現状と問題点。臨床医薬 2009;25(5): 455-464.
- 佐藤裕史：Global Development: 実践上の課題—臨床上のオペレーション上の問題点【1】 ケーススタディ・施設の取り組み 医師の立場から。臨床医薬 2010;26(2): 89-98.
- Sato Y, Kouyama K.: Clinical research in Japan: past, present and future. Keio J Med 59(3):104-109, 2010.
- 佐藤裕史, 阿部貴行, 高橋希人：上手な研究計画書の書き方。Medicina 2010; 47(7): 1300-1301.
- 佐藤裕史：有意義な臨床研究とは。Medicina 2011; 48(3):512.
- Yamada, Y; Jinzaki, M; Hasegawa, I; Shiomi, E; Sugiura, H; Abe, T; Sato, Y; Kuribayashi, S; Ogawa, K.:Fast Scanning Tomosynthesis for the Detection of Pulmonary Nodules: Diagnostic Performance Compared With Chest Radiography, Using Multidetector-Row Computed Tomography as the Reference. Investigative Radiology. 46(8):471-477, 2011.
- Hayashi M., Takamatsu I., Kanno Y., Yoshida T., Abe T., Sato Y. (2012). A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. Nephrology Dialysis Transplantation. in press.
- Yamada Y., Jinzaki M., Tanami Y., Shiomi E., Sugiura H., Abe T., Kuribayashi S. (2012). Model-based iterative reconstruction technique for ultra-low-dose CT of the lung: a pilot study. *Investigative Radiology*. in press.
- Yamada Y., Okuda S., Kataoka M., Tanimoto A., Tamura Y., Abe T., Okamura T., Fukuda K., Satoh T. and Kuribayashi S. (2012). The prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circulation Journal*. in press.
- Nakajima S., Uchida H., Suzuki T., Watanabe K., Hirano J., Yagihashi T., Takeuchi H.,

- Abe T., Kashima H., Mimura M. (2011). Benefits of Switching Antidepressants Following Early Nonresponse in Acute-Phase Treatment of Depression: A Randomized Open-Label Trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, in press.
- Saisho Y., Tanaka K., Abe T., Shimada A., Kawai T., Itoh H. (2012). Effect of obesity on declining beta cell function after diagnosis of type 2 diabetes. *Endocrine Journal*. in press.
- Yamada Y., Jinzaki M., Tanimoto Y., Abe T., Kuribayashi S. (2012). Virtual monochromatic spectral imaging: the optimal monochromatic level to minimize the image noise and acquire the best contrast-to-noise ratio of hypo-vascular hepatic metastasis. *Investigative Radiology*. in press.
- Saisho Y., Tanaka K., Abe T., Shimada A., Kawai T. and Itoh H. (2011). Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio reflects postprandial glucose excursion and relates to beta cell function in both type 1 and type 2 diabetes. *Diabetology International*, 146-153.
- Kisu I., Banno K., Kobayashi Y., Ono A., Masuda K., Ueki A., Nomura H., Hirasawa A., Abe T., Kouyama K., Susumu N. and Aoki D. (2011). Narrow band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study using randomized video images. *International Journal of Oncology* 39, 1057-1062.
- Tanabe S., Yuki K., Ozeki N., Shiba D., Abe T., Kouyama K. and Tsubota K. (2011). The association between primary open-angle glaucoma and motor vehicle collisions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 52, 4177-4188.
- 佐藤裕史：製薬医学における産学連携。 *Clinical Research Professionals* 23(4) : 24-28,2011.
- 佐藤裕史：大学における臨床研究支援組織について—Academic Research Organization の概念。 *薬理と治療* 39 suppl. 2, S163-165, 2011.
- 福原俊一, 佐藤裕史, 川上浩司, 井村裕夫: 未来の医学と臨床研究. *最新医学* 66(10):122-133, 2011.

(2) 口頭発表

- Sato Y: Clinical research in Japan: From academic research organization. The 9th KITASATO-HARVARD symposium, 12th October 2009, Tokyo.
- Sato Y: Practical issues in global development - From a research service organization. The 6th DIA Annual Meeting, 22nd October 2009, Tokyo.
- Sato Y: Global clinical research: Operational challenges & academic/clinical expectations. The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology.

12th November 2009, Kyoto

Nakaya H, Sato Y: CRO outsourcing in Japan: Investigators' perspective. Managing R&D Outsourcing & Partnerships, 16th November 2009, Singapore.

Sato Y: Clinical research in Japan: present status and issues. Eisai European Knowledge Centre, 11th Jan 2010, London, UK.

Sato Y: Clinical Research in Japan: Present status, issues and future directions. Medical Research Council Clinical Trial Unit seminar, 22th March 2010, London.

佐藤裕史：自主臨床試験の現状と課題について。Japanese Center of Pharmaceutical Medicine 第二回シンポジウム。2009年11月14日，京都。

神山 圭介，友次 直輝，大山 佳な，佐藤 裕史，武林 亨：慶應義塾大学における臨床研究・治験の基盤整備と改善の現況。第30回日本臨床薬理学会年会，2009年12月3日，東京。

佐藤裕史：「臨床研究・治験の国際化—日本の現状と課題。EFPIA-J 技術委員会 2010年度 1月 全体会議，2010年1月21日，東京。

佐藤裕史：アカデミアの立場から—グローバル拠点病院の構築へ向けて。第75回薬事エキスパート研修会：「国際化時代における治験の品質・コスト・スピードの最適化を探る」。2010年3月16日，東京。

佐藤裕史：グローバル拠点病院の構築へ向けて。医薬品産業情報研究会 (PI フォーラム)，2010年4月23日，東京。

佐藤裕史：臨床研究における産学連携—現状と課題。日本製薬医学会第一回総会：パネルディスカッション「臨床研究に関する提言」，2010年5月15日，東京。

佐藤裕史：国際水準の臨床試験における日本の役割。シンポジウム『臨床試験とレギュラトリーサイエンス』。日本臨床試験研究会第二回総会，2010年6月12日，東京。

阿部貴行，佐藤裕史，山田祥岳，栗林幸夫，岩崎 学：Free-response ROC (FROC) 曲線を用いた画像診断データの解析。2010年度統計関連学会連合大会，2010年9月7日，東京。

佐藤裕史：日本における臨床研究・治験の現状と今後—拠点医療機関の役割。亀田総合病院院内研修会，2010年11月8日，千葉。

阿部貴行，佐藤裕史，山田祥岳，栗林幸夫，岩崎 学：Free-response ROC 曲線に基づく統計的推測。日本計算機統計学会第24回シンポジウム，2010年11月11日，大阪。

Sato Y: Practical data management in Japan: myths and realities. The Data Collection and Management in Clinical Trials Asia 2010 Conference, 26th November, 2010, Beijing.

神山 圭介，丸山達也，大山 佳な，友次 直輝，佐藤 裕史：大学内臨床研究支援組織による24時間被験者適格性判定—国際共同治験における経験より。日本臨床薬理学会

第 31 回年会, 2010 年 12 月 3 日, 京都.

Tomotsugu N, Kouyama K, Kikuchi K, Oyama K, Maruyama M, Sato Y: Challenges for academic research organizations in Japan in pursuit of global clinical research. 3rd International Conference on Drug Discovery and Therapy. February 7th - 10th, 2011, Dubai, UAE

Abe T., Sato Y., Yamada Y., Ogawa K., Kuribayashi S. and Iwasaki M.: Study design and analysis by means of free-response ROC (FROC) data; an evaluation of clinical radiological data. Joint Statistical Meetings. July 2011, Miami, USA.

Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Moriki T, Murata M.: Point-of-Care assessment after clopidogrel treatment predicts clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of 6 prospective studies. 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 23-28 July, 2011, Kyoto.

Abe T., Sato Y., and Iwasaki M. : Analysis of binary correlated data with missingness. Joint Meeting of the Korea-Japan Conference of Computational Statistics and 25th Symposium of Japanese Society of Computational Statistics, November 11, 2011, Busan, South Korea.

Abe T. Introduction of collaborative work with physicians at Keio University School of Medicine: Analysis of clinical radiological free-response ROC (FROC) data. Sep 21st 2011, Seminar of University of Minnesota Division of biostatistics, USA.

Yuki K., Ono T., Hosoda S., Tanabe S., Ozeki N., Shimoyama M., Shiba D., Abe T., Kouyama K., Tsubota K. Postoperative flat anterior chamber incidence and effect on the long-term success of trabeculectomy. 第 22 回日本緑内障学会, 2011 年 9 月 23 日, 秋田.

佐藤裕史: 会長講演. 日本の臨床研究の今日的課題—どこから手をつけ, どこに向かうか.

第 2 回日本製薬医学会年次大会, 2011 年 5 月 13 日, 東京.

佐藤裕史: 早期臨床試験の課題—Bench と bedside はなぜ乖離するか—. 臨床研究セミナー講演. 国立循環器病研究センター, 2011 年 7 月 6 日, 大阪.

宮川義隆, 藤村欣吾, 富山佳昭, 倉田義之, 岡本真一郎, 桑名正隆, 菊地佳代子, 阿部貴行, 佐藤裕史, 村田満, 金倉讓. 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ医師主導治験の研究計画. 第 73 回日本血液学会総会, 2011 年 10 月 14 日, 名古屋.

山口雄亮, 阿部貴行, 佐藤裕史, 森木隆典, 村田満: VerifyNow® P2Y12 assay を用いたクロピドグレル服用患者の心血管イベント予測. 第 58 回日本臨床検査医学会, 2011 年 11 月 17 日, 岡山.

佐藤裕史: 臨床研究の運営と支援—課題と今後. みえ治験医療ネット第 9 回治験推進シンポジウム. 三重大学医学部, 2011 年 12 月 9 日, 津.

佐藤裕史：臨床研究支援の人材登用—交流と OJT について。シンポジウム・臨床試験支援組織の人材育成。日本臨床試験研究会第 3 回学術集会総会，2012 年 2 月 24 日，福岡。

Yohei Numasawa, Shun Kohsaka, Hiroaki Miyata, Akio Kawamura, Shigetaka Noma, Yukihiko Momiyama, Susumu Nakagawa, Toshiyuki Takahashi, Yuji Sato, Keiichi Fukuda. Impact of TIMI Risk Score in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Report from the Japanese Real-World Multicenter PCI Registry. 第 76 回 日本循環器学会学術集会，2012 年 3 月 16 日，福岡。

佐藤裕史：臨床試験の運営と支援：日本の課題と今後。慶應義塾大学シンポジウム：創薬/創医療機器—なぜ私は海外に活路を求めるのか・なぜ私は日本に活路を見いだすのか。慶應義塾大学芝共立キャンパス 2 号館記念講堂，2012 年 3 月 22 日，東京。

2. 参考資料

- (1) 治験・臨床研究関連の教育研修活動記録（平成21、22、23年度）
- (2) クリニカルリサーチセンター主催「臨床研究講習会」（平成23年12月3日、17日）開催要項および配布資料
- (3) 第8回治験中核病院・拠点医療機関等協議会（平成24年2月16日、東京）における抄録およびポスター（縮刷）
- (4) クリニカルリサーチセンター所属リサーチフェロー実績報告（抄録）

参考資料 (1)

治験・臨床研究関連の教育研修活動記録(平成21年度、22年度、23年度)

開催日	セミナー名	内容	会場	受講者数	(学内)	(学外)
平成21年6月20日(土) 6月27日(土)	臨床研究入門コース	臨床研究・治験の現状、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の倫理、治験・臨床研究の実際	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟3階 講堂2	106	65	41
平成21年11月7日(土)	Medical Presentation and Writing	English paper writing, English presentation	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟2階 講堂1	76	61	15
平成21年12月5日(土) 12月19日(土)	臨床研究講習会	臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の実際、治験・臨床研究の倫理、臨床研究における運営の実際	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟3階 講堂2	109	54	55
平成22年2月20日(土)	臨床研究・治験活性化のための国際セミナー	臨床研究に関する倫理指針: 導入後の注意点について、Ethical considerations in clinical research: overview, practical tips, case study, Reporting genetic data to research subjects, Clinical biostatistics: tips and caveats for investigators	六本木アカデミーヒルズ49	84	29	55
平成22年5月15日(土)	Medical Presentation and Writing: an advanced course	Humane Medical Language, Losing Verbiage, Choosing the Right Words	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟4階 講堂3	95	66	29
平成22年6月5日(土) 6月19日(土)	臨床研究講習会	治験・臨床研究の実際、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の倫理、臨床研究における運営の実際	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新棟11階 大会議室	101	40	61
平成22年10月21日(金) 10月22日(土)	International Conference on Affective Disorders	気分障害に関する臨床研究活動の重要性を踏まえ、気分障害に関する臨床研究における国内外の第一線の研究者を招待し、最新の知見やその取り組みを報告し合うとともに、国内外の研究施設との連携や今後の気分障害に関する国際共同臨床研究について討議	慶應義塾大学三田キャンパス グローバルセキュリティ研究所	46	9	37
平成22年11月20日(土)	Medical Presentation and Writing	English paper writing, English presentation	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟2階 講堂1	51	28	23
平成22年12月4日(土) 12月18日(土)	臨床研究講習会	治験・臨床研究の実際、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の倫理、臨床研究における運営の実際	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新棟11階 大会議室	76	38	38
平成23年6月4日(土) 6月18日(土)	臨床研究講習会	治験・臨床研究の実際、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の倫理、臨床研究における運営の実際	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟4階 講堂3	104	53	51
平成23年7月2日(土)	Medical Presentation and Writing: an advanced course	Verb tenses for reporting, describing, and discussing, Style and clarity, Punchy problems with punctuation: connecting sentences and parts of sentences	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新教育研究棟4階 講堂3	54	25	29
平成23年12月3日(土) 12月17日(土)	臨床研究講習会	治験・臨床研究の実際、臨床疫学、臨床統計、治験・臨床研究の倫理、臨床研究における運営の実際	慶應義塾大学信濃町キャンパス 新棟11階 大会議室	68	30	38

参考資料 (2)

平成 23 年度 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教育研修プログラム

『臨床研究講習会』カリキュラム

日 程	時 間	内 容	講 師
<第一日> 2011 年 12 月 3 日(土)	13:30-15:00	【治験・臨床研究の実際】 臨床試験・臨床研究の国際化と医師の役割	佐藤 裕史 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教授)
	15:10-16:40	【臨床疫学Ⅰ】 臨床疫学研究の解釈に必要な知識: Tips & Pitfalls	西脇 祐司 (東邦大学医学部衛生学教授)
	16:50-17:50	【臨床疫学Ⅱ】 研究デザインの種類とその長所・短所	西脇 祐司 (東邦大学医学部衛生学教授)
	17:50-	【確認テスト】 第一日分	
<第二日> 2011 年 12 月 17 日(土)	14:00-15:00	【臨床統計】 臨床研究に必要な統計知識	阿部 貴行 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター講師)
	15:10-15:55	【治験・臨床研究の倫理】 研究に不可欠な倫理的配慮と利益相反マネジメントの実際	神山 圭介 (慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター講師)
	16:05-17:05	【臨床研究における運営の実際】 臨床一般並びに臨床研究における管理, 運営, leadership論	山本 雄士 (科学技術振興機構フェロー, 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター客員准教授)
	17:05-	【確認テスト】 第二日分	

※本カリキュラムは予定ですので、変更の可能性があります

慶應義塾大学医学部 臨床研究講習会

臨床研究・治験の実際

クリニカルリサーチセンター
佐藤裕史

2011年12月3日

- I. 日本の臨床研究の課題
- II. 臨床研究の種類と異同
- III. 臨床研究・治験の国際化と日本
- IV. 臨床研究の変貌と問題点

2

臨床研究に関する研修の受講

- 「臨床研究に関する倫理指針」で、臨床研究者の義務として規定(放射性同位元素取扱などと同等)
- 現在罰則はないが、早晚科研費申請などに影響
- 東大、九大では必須化し、未受講者は倫理審査で不可
- 慶應の現状
 - 臨床研究の倫理申請時、受講歴の有無の明記を求めている
 - 受講証発行
- 「どのような研修の受講か」は規定なし
→e-learning も可

3

Lancet 発表6年後の論文掲載取り消し

Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial(Lancet 2003; 361: 117-124)

The Lancet, 374, 9697, 1226, 10 October 2009

The Editors of The Lancet

The investigation committee questioned the lead author, and examined the original medical records of his patients. They concluded that contrary to statements in the paper, the trial had not been approved by the ethics committee of Gen Gen-Do Kimitsu Hospital. Also, contrary to the statement on patients' consent, Dr Nakao reposted that he had received verbal consent from patients shortly after the start of the study and written consent only during the study. The involvement of a statistician could not be verified. The committee concluded that the trial was not a double-blind study, because Dr Nakao knew the treatment allocation. In the attempt to assess the validity of the data, a sample of medical records was compared with the data provided by Dr Nakao. The committee concluded that it was unable to prove the authenticity of the data. The conclusions of this thorough investigation mean that the paper must be retracted from the published record.

4

Should research be required for clinical trainees?

- Science-based profession
- Rapid advance requires evaluation
- Ability to assess research projects
- Need for clinic-research interface
 - Clinical practice calls for research questions
 - Clinicians need to be able to talk to researchers
 - Clinically-informed research crucial, but not often found
- Small, modest research experience recommended

Prof Eric Taylor, King's College London

5

I. 日本の臨床研究の課題

いくつかの疑問

- 日本の基礎医学の国際水準の業績と、臨床の業績に差があるのはなぜか？
In 2002, Japan contributed to around 8% of papers in *Nature* but was responsible for less than 4% of contributions to *The Lancet*
(Lancet 369:1333, 2007)
- なぜ海外で使えて日本で使えない医薬品が多いのか？
- 時代遅れの医薬品や日本にしかない薬がどうしてあるのか？
- なぜ臨床試験の多くは日本の外(欧米・アジア諸国)で行なわれているのか？
- 全世界の製薬会社の上位10社になぜ日本企業が入っていないのか？

7

主要国際誌における基礎・臨床論文数の国別割合

TABLE 1. SHARES OF TOP-RANKING 20 COUNTRIES FOR BASIC SCIENCE ARTICLES*

Country	1991 (N=1708)	2000 (N=2000)	1991-20 (N=2314)
United States	69.7	58.3	66.4
United Kingdom	8.0	9.9	8.4
Germany	4.4	4.9	4.8
Japan	— 4位	2.8	3.7
France	2.5	2.8	2.7
China	2.4	3.2	2.7
Switzerland	2.1	1.9	1.9
Netherlands	0.6	1.5	1.1
Australia	0.7	1.3	0.9
Sweden	0.8	0.9	0.8
Italy	0.4	1.1	0.8
Israel	0.8	0.9	0.8
Austria	0.4	0.8	0.4
Belgium	0.3	0.4	0.4
Spain	0.4	0.4	0.3
Finland	0.1	0.3	0.2
Denmark	0.1	0.3	0.2
China	0.1	0.4	0.1
Norway	0.1	0.3	0.1
New Zealand	0.1	0.2	0.1
South Africa			0.3

TABLE 2. SHARES BY TOP-RANKING 20 COUNTRIES FOR CLINICAL ARTICLES*

Country	1991 (N=2877)	2000 (N=2668)	1991-2000 (N=26,946)
United States	60.0	52.1	53.7
United Kingdom	16.2	17.3	18.3
Canada	2.1	3.3	2.8
Netherlands	1.2	1.6	1.6
France	1.1	1.3	1.4
Italy	1.0	1.4	1.2
Australia	0.9	1.3	1.1
Germany	0.8	1.2	0.9
Israel	0.5	0.9	0.8
Switzerland	0.6	1.0	0.8
Denmark	0.5	0.7	0.7
Sweden	0.6	0.6	0.7
Finland	— 14位	0.4	0.6
Spain	0.5	0.5	0.6
Japan	0.2	0.2	0.5
Belgium	0.2	0.2	0.5
New Zealand	0.2	0.2	0.5
Ireland	0.2	0.4	0.4
Belgium	0.5	0.5	0.3
Norway	0.4	0.2	0.4
Norway	0.4	0.2	0.4
South Africa	0.3	0.3	0.3

*Ranking is based on average values for 1991 to 2000. Data for New Zealand and Norway are based on articles published in 1992-2000 and 1993 to 2000, respectively, since their stated publishing in 1991 and 1995. All articles in *Lancet* and *Nature* have been included, although not all were related to human health. Percentages do not sum to 100 because shares of other countries are not included. Data for China include Hong Kong.

*Ranking is based on average values for 1991 to 2000. Percentages do not sum to 100 because shares of other countries are not included.

New E J Med 347:1211-1212, 2002

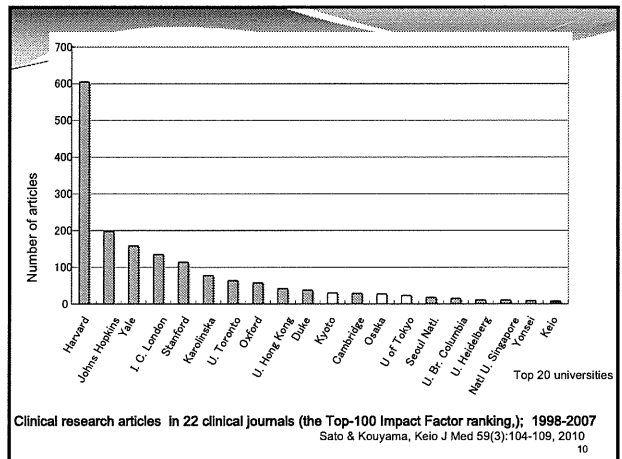
8

Basic articles (Nature Med, Cell, J Exp Med)			
1993-1997	1998-2002	2003-2007	
N of articles	N of articles	N of articles	
1 USA	3097	USA 2769	USA 2674
2 England	365	Germany 404	Germany 442
3 Germany	321	Japan 371	Japan 369
4 Switzerland	244	England 352	England 314
5 France	239	France 256	France 268
6 Japan	236	Canada 209	Canada 204
7 Canada	227	Switzerland 209	Switzerland 166
8 Italy	132	Italy 132	Italy 155
9 The Netherlands	106	The Netherlands 114	The Netherlands 122
10 Australia	97	Australia 106	Australia 120

Clinical Articles (N Eng J Med, Lancet, JAMA)			
1993-1997	1998-2002	2003-2007	
N of articles	N of articles	N of articles	
1 USA	3314	USA 3695	USA 2677
2 England	920	England 1484	England 873
3 Canada	377	Canada 511	Canada 482
4 The Netherlands	277	The Netherlands 502	Germany 343
5 France	274	France 432	France 300
6 Germany	253	Germany 410	The Netherlands 294
7 Italy	236	Italy 374	Italy 279
8 Switzerland	166	Switzerland 282	Australia 260
9 Australia	155	Australia 281	Switzerland 252
10 Sweden	155	Sweden 224	Belgium 177
11 Scotland	151	Scotland 216	Sweden 166
12 Japan	122	Japan 183	Scotland 145
13 Belgium	110	Denmark 158	Spain 141
14 Denmark	98	Belgium 152	Denmark 135
15 Spain	90	Spain 136	China 102
16 Finland	88	Finland 121	Norway 86
17 Israel	53	Austria 88	Finland 79
18 Austria	50	Norway 83	Japan 74
19 Wales	48	Israel 75	Brazil 67
20 New Zealand	0	New Zealand 67	New Zealand 67

Takashima, 2008

9



10

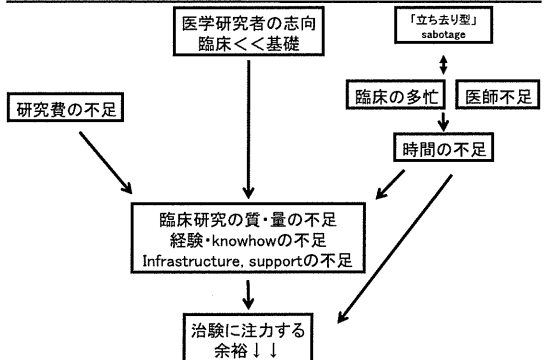
Physicians' workload: a comparison

	Japan: Keio ¹	Korea: Samsung Med centre ²	US: John Hopkins ³	UK: Oxford Radcliffe (5 hospitals) ⁴
Medical staff	693	900	2221	1419
Hospital beds	1200	1278	995	1627
Outpatients/day	4000-5000	5000	2000	1546
Workload per physician (out- & inpatient)	8.95	6.98	1.35	2.24

¹: as of 1st Aug 2009 ²: as of 2006
³: Based on "STATISTICAL AND FINANCIAL PROFILE OF Johns Hopkins: 2007" ⁴: 2008 Annual Review

11

臨床研究の遅れと治験の遅れ



12

要約

- 日本の医学研究は、明治以来「基礎偏重」
- 「治験／臨床研究は質に難あり」という通念
 - 医薬分野のsectionalism ⇔ 医学部における臨床研究軽視
 - 最後まで残った護送船団方式→旧弊な商習慣の温存
- 往年の「診療報酬の78%は非課税」のultra C (武見・池田)
 - 医薬業の20年間余の黄金時代
 - しかしその前は暗黒時代があった
- Post武見時代
 - 診療報酬：据置→引き下げ、医師数抑制
- Paternalismの衰微⇔自己決定権の未確立
 - Medical literacy不足+他責的心性+consumerism
 - ➔ 事故、訴訟、医療従事者の意気阻喪demoralisation

13

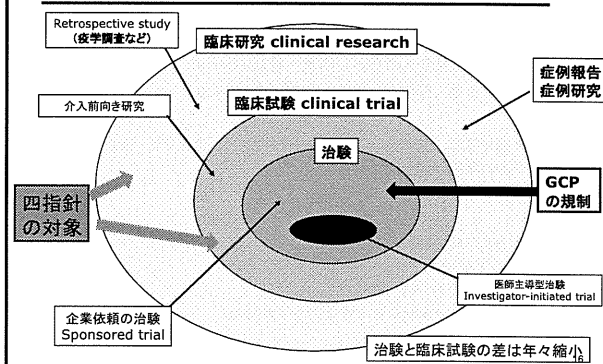
II. 臨床研究の種類と異同

臨床研究と治験の区別(日本)

- 臨床研究 clinical research
ヒトを対象とする研究の総称
- 治験: registration trial for new drug application
 - 新たな治療手段(薬剤, 医療機器)の有効性・安全性を実証するために行い, 結果を規制当局に提出し, 製造販売承認を受けて, 保険適用下で使用するための臨床試験
 - 日常診療や一般臨床研究と異なる水準の実施(異なる法的規制(GCP: Good Clinical Practice))が要求される

15

臨床研究と治験の関係



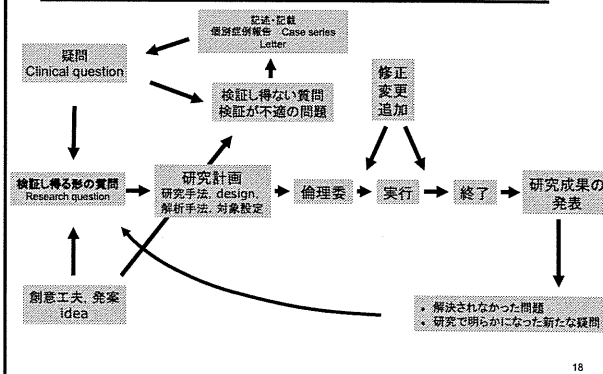
臨床研究と関連する規範

	法	行政指針
治験 (企業主体) (医師主導型)	<ul style="list-style-type: none"> ●薬事法(14, 80, 82条) ●薬事法施行令 ●医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令28号) 	
臨床研究	なし	四指針 <ul style="list-style-type: none"> ●臨床研究に関する倫理指針 ●疫学研究指針 ●ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 ●ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針

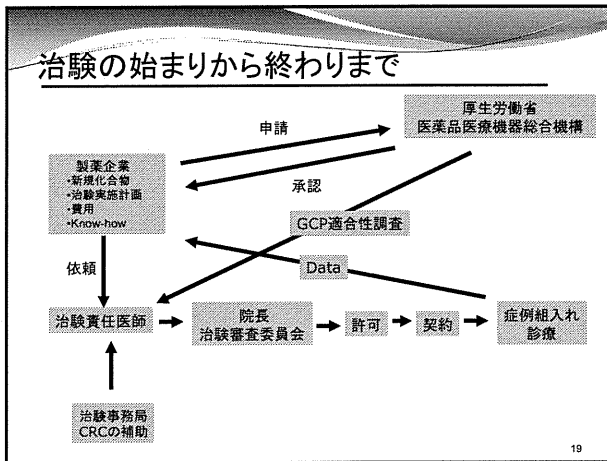
米国: 臨床研究(治験を含む)は全てnational research act, clinical research actの下に

17

臨床研究の始まりから終わりまで



18



臨床研究全体に共通する困難

- 方法論: 教育, 研修, 指導, 補助が不十分
- 意識づけ: 基礎研究と比較した場合の, 臨床研究の科学性に対する懐疑
- 動機づけ: incentiveの少なさ
 - > Financial
 - > Promotional
 - > Academic
 - > Vocational
- 日常臨床の多忙
- 設備, 施設, 資金の上の困難

いかに発表するか: 日本の盲点

- 学会での口頭発表 + 討論
- 論文投稿 + 査読者との交渉 ~ 掲載 ~ 批判letterとの応酬
→ 何れも日本人研究者は他国(他アジア諸国を含む)より不得手
- 理由
 - 英語の問題: 主ではない(日本語でうまくない) → 発表技術一般の未熟
 - 態度の問題: 発表技術の軽視
 - 訓練の問題: 高等教育で一切なし
- 対策
 - 泥縄式訓練, 補習
 - Medical writing ~ supervision, editorial assistance
 - Presentation skill training
 - How to survive debate & how to chair a meeting

臨床研究のデザイン 十戒

- 先行研究を調べないで研究を立案してはいけない
- 戦略をたてないで文献検索を始めてはいけない
- 読むべきかを吟味しないで読み始めてはいけない
- 目的母集団を想定しないでサンプリングしてはいけない
- 実行可能かどうかを考慮しないでデザインを選択してはいけない
- 各デザインの特徴を理解しないで選択してはいけない
- 統計学的有意差と臨床的有意差を混同してはいけない
- 研究計画書を完成しないまま研究を開始してはいけない
- 研究計画書は始めから完璧を求めてはいけない
- 倫理的問題を避けて計画を立案してはいけない

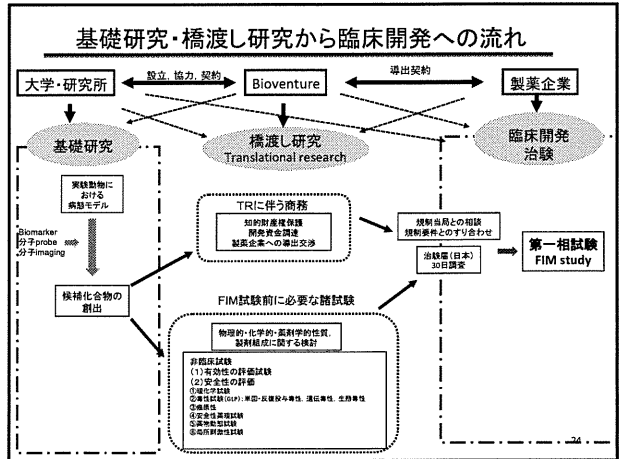
(福井: 臨床研究マスターブック, 2008?)

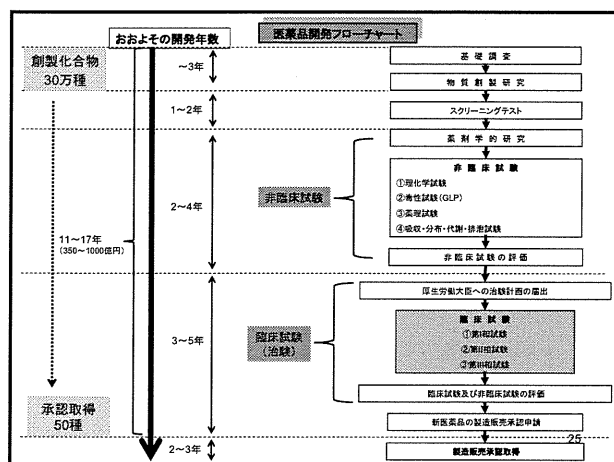
なぜ治験は不可避か

- 発病過程が解明され, これを阻害する化合物候補が同定されても, GLP(good lab practice)下の動物実験を経て, GCP下の治験で安全性・有効性が検証されない限り, 健康保険下の医薬品にはできない
- 基礎で発見された種が臨床で結実するかどうかは臨床試験如何

例: cholecystokinin(CCK)

- 消化管ホルモン(胃内容物と食物が接触すると, 上部消化管粘膜から遊離し, 胆嚢を収縮させ, 胆汁分泌を促進する)
- 中枢神経系にも広く分布.
- 前頭葉でdopamine代謝を抑制→統合失調症治療薬として期待
- 類似物質ceruletide: 日本の予備的臨床試験で難治例に奏効 → 世界的反響
 - > Placebo対照二重盲検試験(1986)で有効性が示せなかった
 - > 運動性 dyskinesia に対する有効性がplacebo対照二重盲検試験で検証された(1989)ものの, この薬効の薬理学的説明ができなかった
 - 医薬品として開発を断念

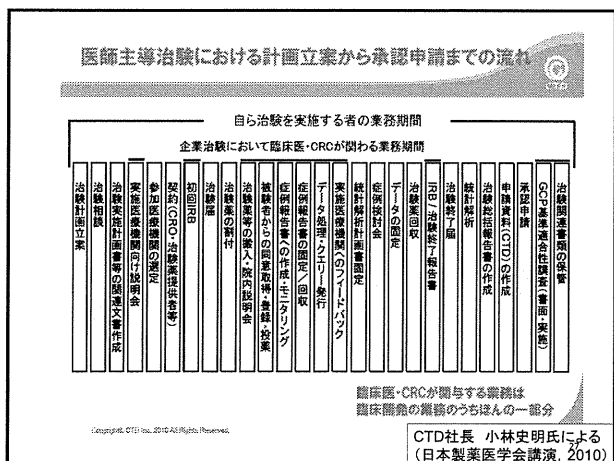




現在の日本における治験

- 企業主導治験
 - 製薬企業が出資, 化合物同定～非臨床試験～治験計画・遂行～承認申請～製造販売を全て行う
- 医師主導治験
 - 医師が費用を獲得し(公的資金が主), 計画から実施・報告書作成まで
 - 化合物の合成, 提供, 最終的な製造販売承認は企業次第
- 治験費用の目安
 - 一試験あたり症例単価: 100～300万円
 - 治験一本総額(医薬品医療機器総合機構の相談料など含む): 通常～100億円

26



臨床試験(治験)の進め方

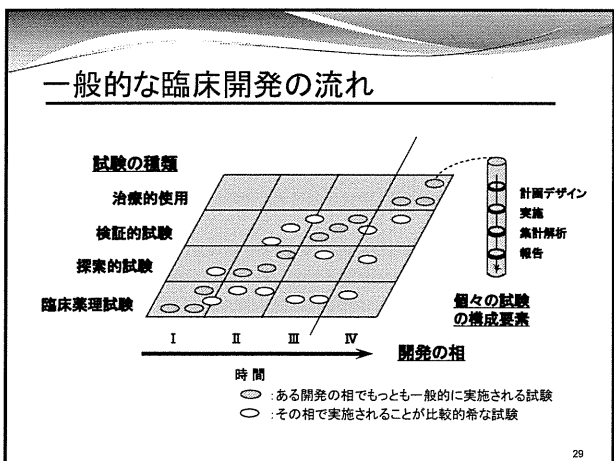
時間的な概念(相)による臨床試験の分類:

- 第I相試験
- 第II相試験
- 第III相試験
- 第IV相試験

目的による臨床試験の分類:

- 臨床薬理試験
- 探索的試験
- 検証的試験

28



第I相(代表: 臨床薬理試験)

主目的: 健常者集団に治験薬を投与し

- 安全性, 忍容性 tolerability を評価
- 薬物動態学・薬力学的 data を收拾
- 薬物代謝, 相互作用を検討
- 例外として患者を用いる場合

種類

- 単回投与試験: 低用量から段階的に増量し, 最大耐用量を明らかにする
- 反復投与試験: 一定用量で定常状態をみる

30

第Ⅱ相(代表:探索的試験)

主目的:患者における治療効果の探索

- 比較的均質な集団となるように、狭い基準に従って厳密に患者を選択する
- 第Ⅲ相試験の用法・用量を決定するために、複数の評価項目、用法・用量を検討する

31

第Ⅱ相試験の二種

- 第二相前期試験 Phase IIa study; proof of concept study
 - > 比較的少数の患者で、薬効を探索する
 - > 第二相後期試験における投与量の範囲をつかむ
- 第二相後期試験 Phase IIb study; dose range finding study
 - > 用量反応関係の検証
 - > より大規模

32

第Ⅲ相(代表:検証的試験)

主目的:治療上の利益の検証

- 第Ⅱ相で決めた用量を、意図した適応症及び対象患者群に投与し、試験薬が安全で有効であることを検証する

33

第Ⅲ相試験の例

- 比較対照試験
 - > 既存の同効薬(active comparator)に対して安全性、有効性が非劣性であることを検証する
- 長期投与試験
 - > 長期間の投与で、安全性・有効性を検証
 - > ICHでは300例に半年投与、100例に1年間投与することを推奨

34

第Ⅳ相(市販後臨床試験)

主目的:通常の診療状況下での有効性、安全性の検討

- 限られた患者集団で行われた承認前の試験を補い、日常診療の場で適正な使用方法を確立する
- Good Vigilance Practice(GVP), Good Postmarketing Surveillance Practice(GPSP)に従う
- Post-marketing surveillanceともよぶ
 1. 再審査制度(使用成績調査、製造販売後臨床試験など)
 2. 副作用・感染症報告制度
 3. 再評価制度

35

ICH(医薬品規制調和国際会議)とは

- ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 第一回:1991(Brussels)
- The regulatory authorities of Europe, Japan and the US and experts from the pharmaceutical industry in the three regions to discuss scientific and technical aspects of product registration
- The purpose: to make recommendations on ways to achieve greater harmonisation in the interpretation and application of technical guidelines and requirements for product registration in order to reduce or obviate the need to duplicate the testing carried out during the research and development of new medicines
- The objective : a more economical use of human, animal and material resources, and the elimination of unnecessary delay in the global development and availability of new medicines whilst maintaining safeguards on quality, safety and efficacy, and regulatory obligations to protect public health

36

ICH guidelines: 主要な領域

- 品質 quality
 - 医薬品の品質保証に関するもの
 - 安定性試験, 分析validation, 薬局方, GMP(good manufacturing practice)など
- 安全性 safety
 - in vivo, in vitroの非臨床試験に関するもの
- 有効性 efficacy
 - 12の主題についてのguideline

37

ICH 有効性のguideline 12種

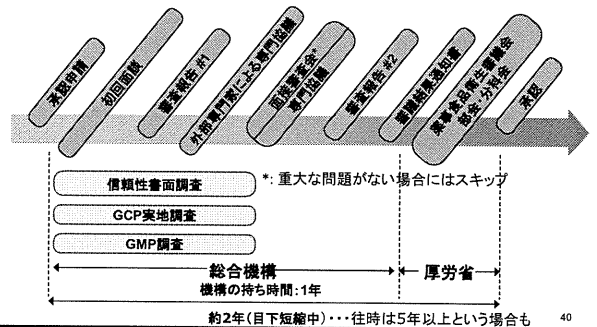
- E1: 臨床安全性評価に必要な症例数, 投与期間について
- E2: 臨床安全性情報の取り扱い
- E3: 治験総括報告書の構成と内容
- E4: 用量-反応関係
- E5: 外国臨床データ受け入れの際考慮する要因
- E6: 臨床試験の実施基準に関する省令
- E7: 高齢者に使用する医薬品の臨床評価法
- E8: 臨床試験の一般指針
- E9: 臨床試験の統計的減速
- E10: 対照群の選択など
- E11: 小児における臨床試験
- E12: 複合領域

38

ICH-E8による臨床試験の分類(目的別)

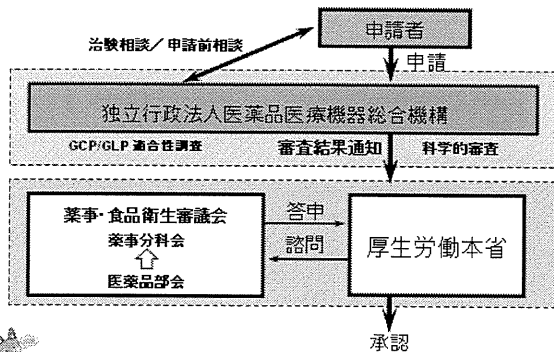
試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> 忍容性評価 薬物動態, 薬力学的検討 薬物代謝と薬物相互作用の検索 薬理活性の推測 	<ul style="list-style-type: none"> 忍容性試験 単回及び反復投与の薬物動態, 薬力学試験 薬物相互作用試験
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> 目標効能に対する探索的使用 次の試験のための用法用量の推測 検証的試験のデザイン, エンドポイント, 方法論の検索を得ること 	<ul style="list-style-type: none"> 比較的短期間の, 明確に定義された限られた患者集団を対象にした作用もしくは薬理学的エンドポイント又は臨床上の指標をもちいた初期の試験 用量反応探索試験
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> 有効性の証明/確認 安全性プロファイルの確立 承認取得を支持するリスク-ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること 用量反応関係の確立 	<ul style="list-style-type: none"> 有効性確立のための適切によく管理された比較試験 無作偽化並行用量反応試験 安全性試験 死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験 大規模臨床試験 比較試験
治療的試験	<ul style="list-style-type: none"> 一般的な患者又は特殊な患者集団及び(又は)環境におけるリスクベネフィットの関係についての理解をより確実なことに より出現頻度の低い副作用の検出 用法-用量をより確実なことに 	<ul style="list-style-type: none"> 有効性比較試験 死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験 付加的なエンドポイントの試験 大規模臨床試験 医療経済学的試験

新薬の審査過程: 治験が済んでから



40

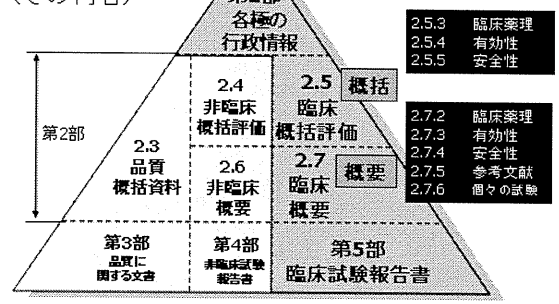
新薬の承認審査フロー (2004年4月以降)



ICR臨床研究入門より 41 9

申請資料 (その内容)

CTDの構成 (Common Technical Document)



2001年7月: CTDによる申請受付開始(日本EU3巻で同時スタート)
2003年7月: 日本とEUでCTD申請義務化

ICR臨床研究入門より 42 11

ICR臨床研究入門より 42 11