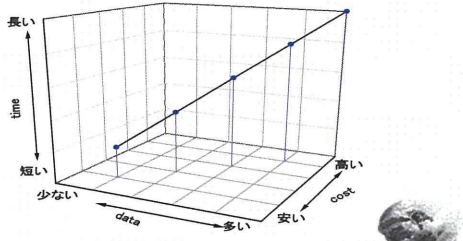


承認審査のジレンマ

- データは多いほど良い。
- データを求めすぎると、時間(コストも)がかかり、承認時期が遅くなる。



どこまで求めるのが適切なのか？

レギュラトリーサイエンス研究の重要性

レギュラトリーサイエンスとは？

『科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学』

第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)
http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/afiledfile/2011/08/19/1293746_02.pdf

Regulatory Science Bridge

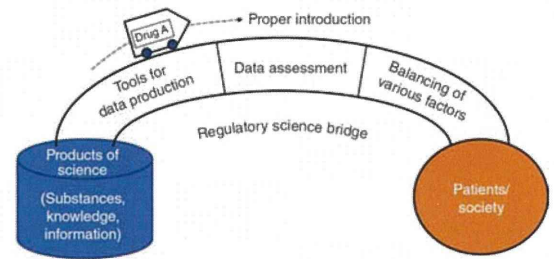
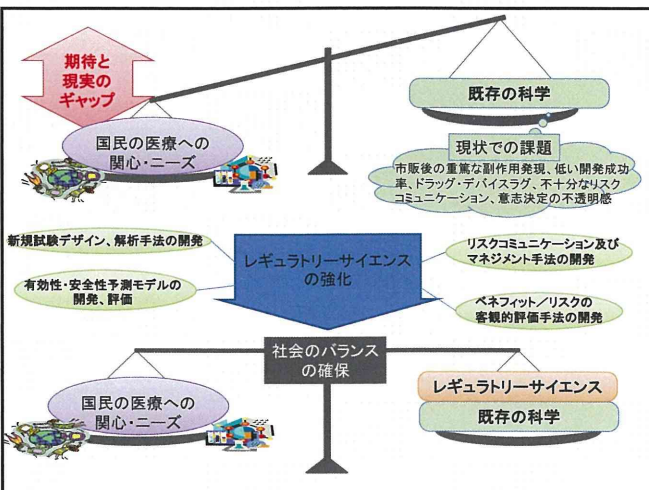
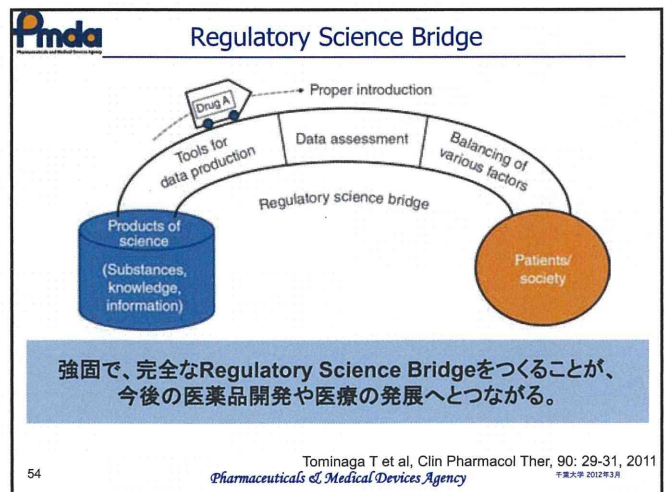
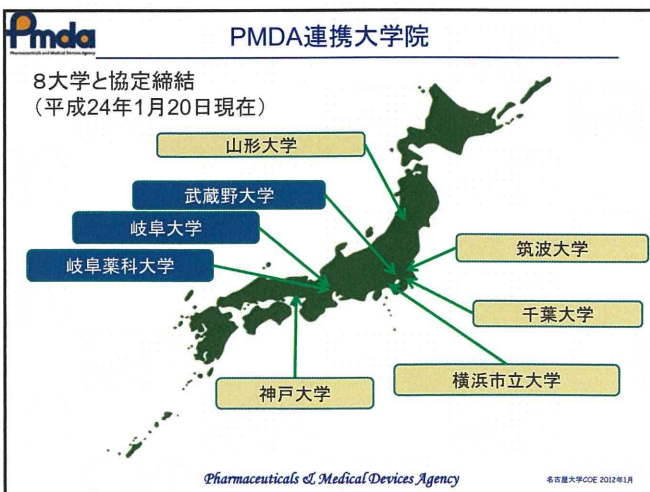
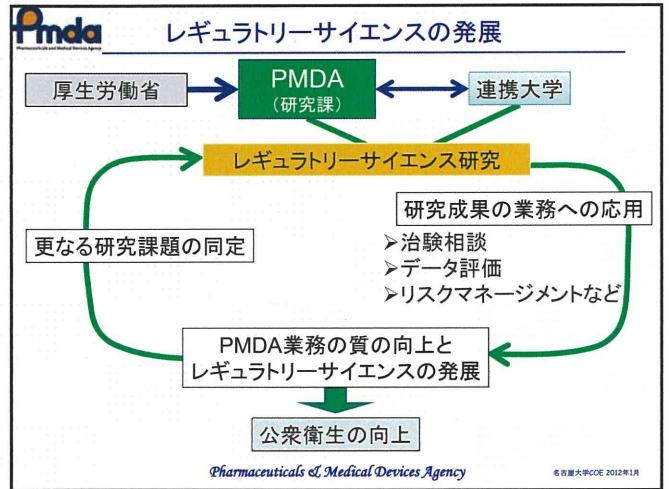
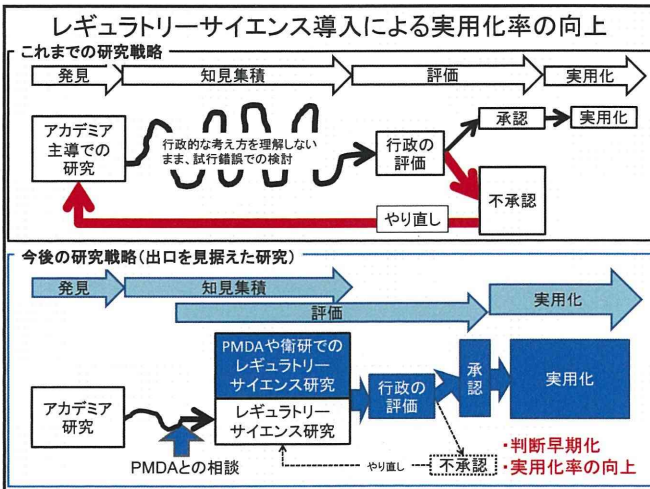
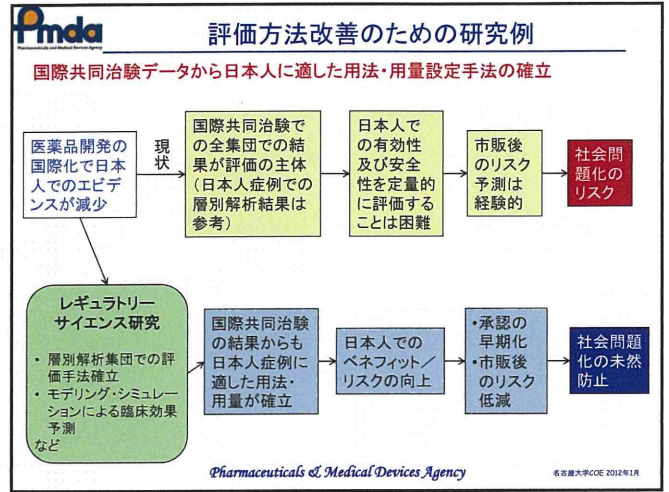
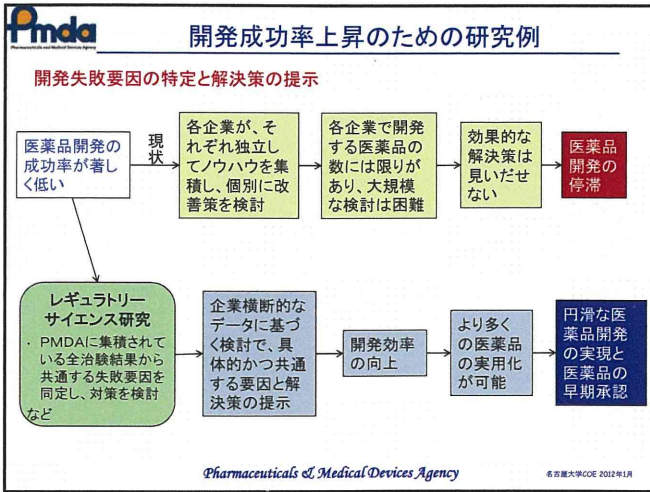


Figure 1 The regulatory science "bridge" as a means to introduce products of science to patients and to society. Regulatory science performs three functions: providing tools for data production, a basis for data assessment, and methods for balancing various factors. All three functions are indispensable to a proper introduction of a new product of science there, "Drug A".



レギュラトリーサイエンスの例



- PMDA ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/index-e.html/>
- PMDA DRUG Information (添付文書、審査報告書等の検索)
<http://www.info.pmda.go.jp/info/search.html>
- E-mail: uyama-yoshiaki@pmda.go.jp
- 医薬品評価について、さらに知りたい方は、





国際共同治験の現状と課題 「世界に於ける日本のClinical Trialの現状」

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部
藤居 靖久

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



本日の講演内容

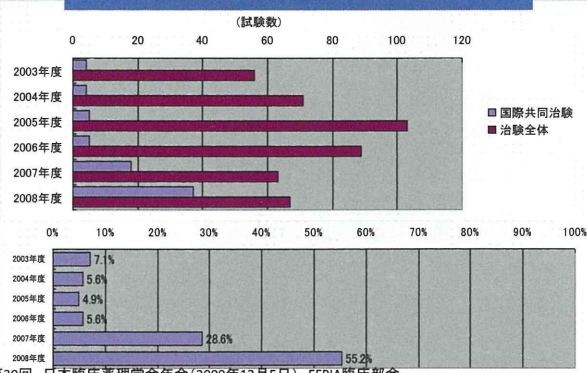
- 世界における日本の国際共同治験の現状
- 製薬企業の医薬品開発戦略の変化
 - 希少疾病医薬品の開発
 - アジア地域における医薬品開発
- アカデミア(ARO)の挑戦
 - 早期・探索臨床治験
 - 医師主導治験
 - 大規模臨床試験
 - 創薬支援機構との連携

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



日本での国際共同治験の現状 過去6年間の国際共同治験数の推移

2008年度は55%が国際共同治験

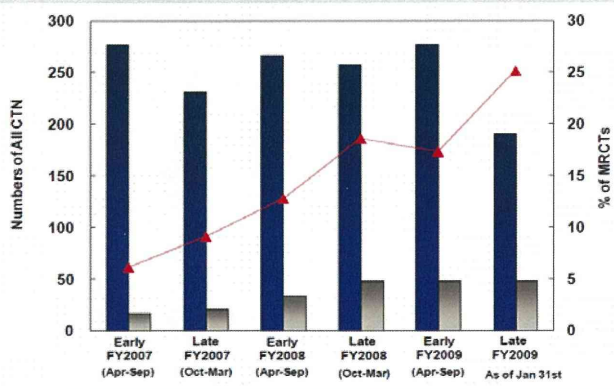


第30回 日本臨床薬理学会年会 (2009年12月5日) EFPIA臨床部会

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



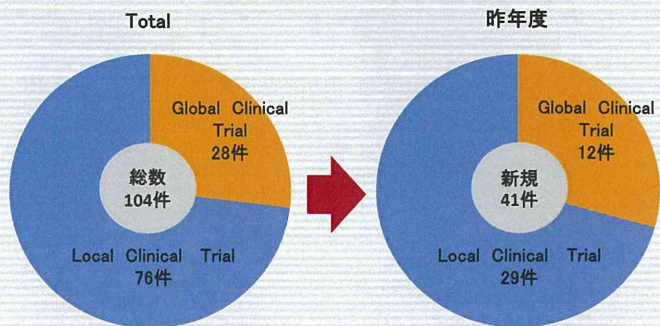
国際共同治験を含む治験届の件数と割合(%)



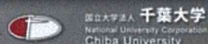
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



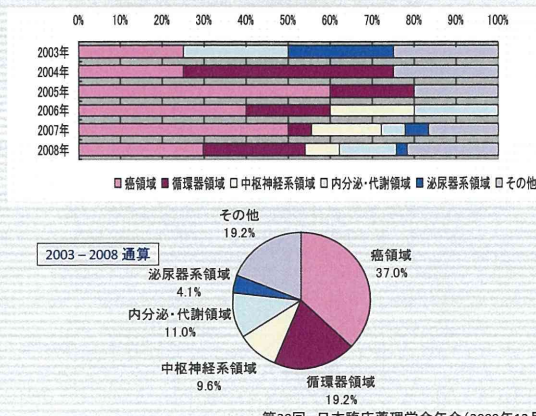
千葉大学における国際共同治験の現状



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

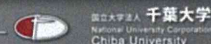


国際共同治験の疾患領域 EFPIA加盟会社の集計

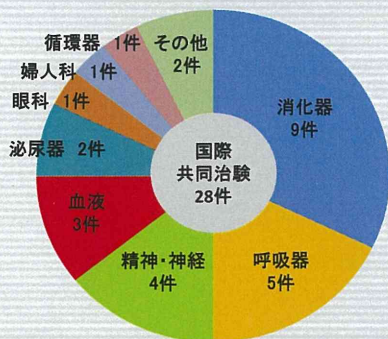


第30回 日本臨床薬理学会年会 (2009年12月5日) EFPIA臨床部会

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



千葉大学における国際共同治験実施状況 —治療領域別—



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

日本の治験の現状

- 環境** ある程度自信あり
- 治験に対する意識は向上
 - 治験のスピード、質の向上
 - 治験に関わるコストは高い(研究費、人的資源)
- 治験方法** 人件費高の問題がクリアされるか
- Full Development ⇒ Bridging study ⇒ 国際共同治験へ
 - 国際共同治験数の増加/経験
- 行政による推進** 国際競争力弱い
- 治験活性化5カ年計画最終年度
 - GCP省令等の改正
- 治験環境の整備で競争力向上を!!**
- 海外の動向を意識した改正が必要!!**

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

模擬プロトコルを用いた治験コスト比較

国内医療機関間比較/国際比較

■ 日本の治験コストは欧米やアジア諸国に比べて高いと言われており、現在進行中の新治験活性化5カ年計画において、**米国等諸外国並みに改善されることが目標の一つに挙げられている。**

■ これまでいくつかの治験コストの比較データが発表されているが、**国内の医療機関への支払額には医療機関毎に相当のばらつきがあり、必ずしも日本の医療機関すべてが高いとは言えないのではないかと疑問があった。**

■ そこで、今回、**医療機関毎及び経営母体別に現状の治験コスト(医療機関への支払額)を諸外国と比較し、その詳細について検討した。**

第30回 日本臨床薬理学会年会(2009年12月5日) EFPIA臨床部会

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

方法

高血圧症を対象とする第III相無作為化二重盲検比較試験(試験期間16週間、1年度以内で実施)の**模擬プロトコル**を作成し、費用算定の対象とした。

国内比較:

国公立大学、私立大学、国立病院、公立・公的病院、一般病院、診療所の経営母体区分毎に、それぞれ過去EFPIAの治験に参加した件数の多い敷施設を選び、公開情報並びに最新の依頼時の情報から、**10症例依頼時の医療機関支払額を算出した。**

なお、費用は契約時に明確になるものを対象とし、保険外併用療養費などの開始後に確定する費用は、費用算定に含まないこととした。

国際比較:

Bayer Schering Pharma社の欧米、アジア諸国の治験担当部署に依頼し、その国における標準的な費用を算出し、上記日本のデータと比較した。

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験費用の国内医療機関経営母体区分別比較

医療機関区分	費用総額	研究費	治験薬管理費用	CRC費用	IRB審査費用	管理費その他
国公立大学(n=7)	9,857	2,660	255	5,025	1,275	6,115
私立大学(n=6)	12,368	2,760	480	2,500	0	4,456
国立病院(n=5)	6,941	2,820	455	1,410	0	3,255
公立病院(n=4)	12,196	3,000	480	5,867	0	2,720
一般病院(n=3)	15,600	3,300	510	3,300	1,060	4,157
診療所等(n=3)	11,266	2,820	450	3,800	1,300	2,896
総計	10,372	2,820	460	2,520	1,180	3,442

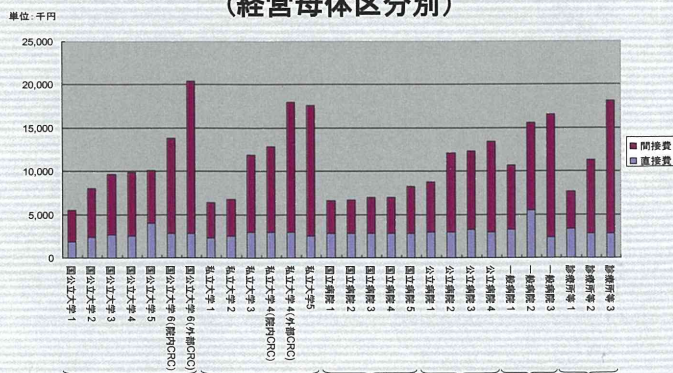
中央値、単位:千円

経営母体別では国立病院が最も安く、最も高かった一般病院の1/2以下であった

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験費用の国内医療機関間比較 (経営母体区分別)



医療機関毎の総額のばらつきは最大で約4倍と大きい、**直接費(研究費)には大差はなかった**

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験費用の国際比較

日本	10,372
アメリカ	4,778
韓国	4,050
イギリス	3,881
ドイツ	3,035
フランス	2,970
イタリア	2,565
中国	2,152

単位:千円

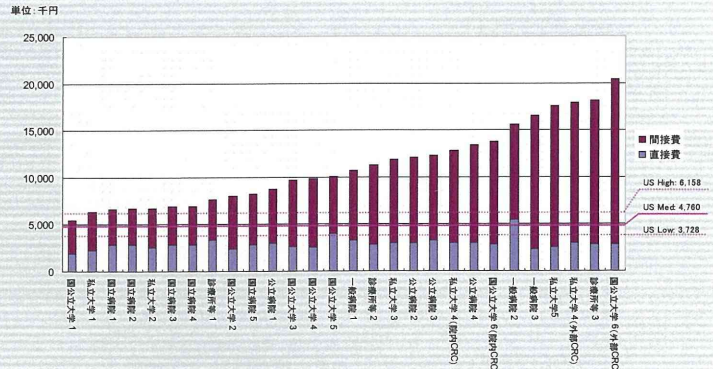
日本のコストの中央値は海外で最も高いアメリカの約2倍、最も安い中国の約5倍高かった

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

国内各医療機関の治験費用総額とアメリカにおける標準的な費用との比較



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験のスピード(1)

資料 5

治験のスピードの国際比較
(IRB承認から第1症例目登録まで) (製薬企業A社)

○対象治験の背景等

試験	フェーズ	対象領域	国数	施設数	最後の症例が登録された時期
Trial 1	Phase II	癌領域	14	53	2009/12(予定)
Trial 2	Phase III	癌領域	24	118	2010/05(予定)
Trial 3	Phase III	癌領域	10	25	2010/11(予定)
Trial 4	Phase III	循環器領域	48	452	2010/03(予定)
Trial 5	Phase III	循環器領域	10	14	2010/07(予定)
Trial 6	Phase III	循環器領域	15	27	2010/07(予定)
Trial 7	Phase III	造影剤領域	7	51	2009/04
Trial 8	Phase III	眼科領域	26	186	2009/09

○グラフ(次頁以降)確認上の注意事項

- ・縦軸は日(中央値)、横軸は国を示す
- ・グラフが表示されていない国は、集計時点でデータが確定していない

「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告(平成22年1月19日)より引用

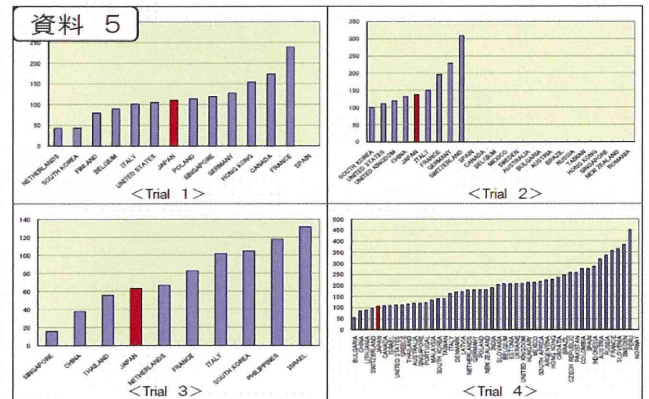
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験のスピード(2)

資料 5



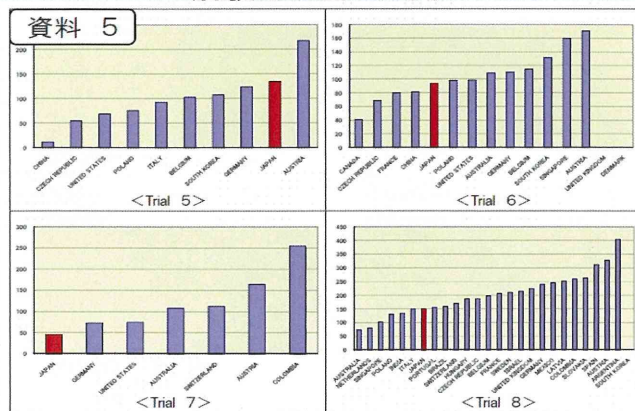
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験のスピード(3)

資料 5



「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告(平成22年1月19日)より引用

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

治験の質

資料 8

同一プロトコルにおける実施/データの質の国際比較

	US	EU	日本
医療機関数	100	150	45
登録患者数	1000名/30ヶ月	700名/25ヶ月	50名/15ヶ月
登録効率(登録数/月/医療機関)	0.33	0.19	0.07
スクリーニング脱落割合(%)	50	30	15
医療機関における投薬手順の誤りによる逸脱例	400	200	0
中央スクリーニングの厳格さ	+	++	+++
プロトコル逸脱	+++	++	+
データの不確実さ	+++	++	+

慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター 佐藤裕史教授スライドより引用

「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」報告(平成22年1月19日)より引用

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

EFPIA治験環境調査

国際的に競争力のある治験環境を実現するため、治験依頼者から見た治験環境、特に初回契約達成率、スピード、モニタリング効率について現状調査を実施し、前年の調査結果をもとに設定した目標値との比較を行う。

参加会社	13社
実施時期	2009年7月
調査対象	2008年4月から2009年3月までにデータロックした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験
調査方法	参加会社の担当者がデータベースから調査対象項目を抽出する
データ回収	25試験/延べ582施設 (内、中核・拠点病院等は延べ77施設)

第30回 日本臨床薬理学会年会(2009年12月5日) EFPIA臨床部会

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



調査結果：目標値との比較

指標	目標値*	今年度調査結果
各医療機関における初回契約達成率	90%以上	左記目標達成施設の割合が 44.4%
各医療機関における1例目登録スピード	30日以内	左記目標達成施設の割合が 27.0%
各医療機関におけるEDCを含むCRF回収スピード	30日以内	左記目標達成施設の割合が 31.6%
モニター1人当たりの登録例数	全領域: 45-50例数/FTE 癌領域: 15-20例数/FTE	全領域: 25.7症例/FTE 癌領域: 6.5症例/FTE
モニター1人当たりの担当施設数	全領域: 7-10施設/FTE 癌領域: 3-5施設/FTE	全領域: 3.8施設/FTE 癌領域: 1.5施設/FTE

昨年の治験環境調査結果から設定した目標値と比較した結果、各医療機関における初回契約達成率では目標の4割程度、1例目の登録スピードおよびEDCを含むCRF回収スピードでは目標の3割程度しか達成していなかった。また、モニター1人当たりの登録例数および担当施設数においても、目標の1/2程度であった。

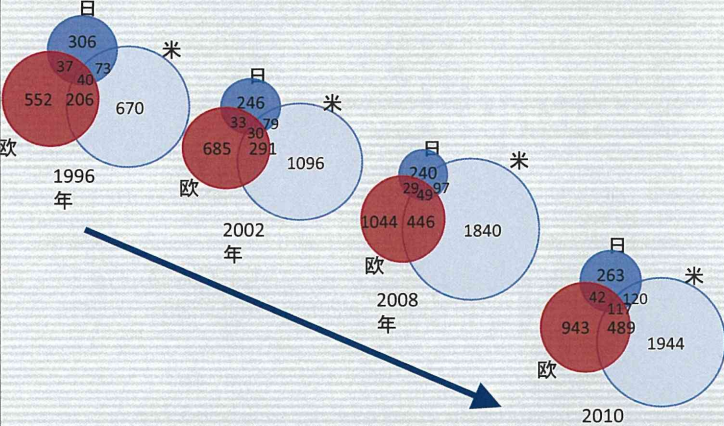
* 出典: EFPIA治験環境調査報告書、Clinical Research Professionals No.12-23-34、2009

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



日米欧の開発プロジェクトの推移

Pharmaprojectsを基に試算(山中ら、東大医薬品評価科学推計(2011))



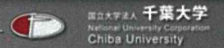
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



世界同時開発へのチャレンジ

- 製薬企業
 - i. 開発戦略立案への参画
 - タイミング(Phase Iの前、PoCの前)
 - 日本人専門家の意見
 - 親会社との論議、合意形成
 - ii. 社内人材育成
 - 英語でのコミュニケーション能力、医学・薬学知識の向上
 - 生産性の向上(特にモニタリング部門)
- 医療機関
 - i. 治験環境の改善に加えて
 - 早期Phase(PoC)から日本が国際共同治験に参加できる施設 e.g. スピード、英語環境、患者の集積性、リスクの対応
 - 日本の医療水準・技術の活用した臨床試験
- PMDA
 - i. 戦略相談の充実
 - ii. 3極規制当局との連携

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



国際共同治験における役割の変化

日本は今後どのような役割を果たせるか?

国際共同治験への参加/貢献

世界同時開発への参画

世界同時開発の主導

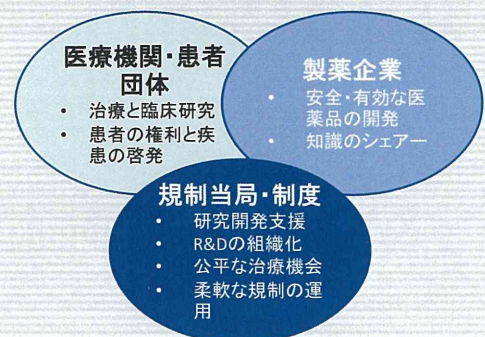
日本主導のエビデンスを発信

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



希少疾患

- 現状打開のために -

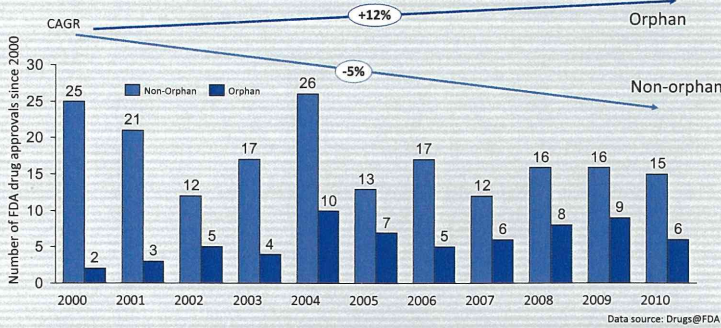


千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



FDAの新薬承認数

- 2010年に承認されたNMEsとnew biologicsの30%がOrphan薬
- 大手メーカー(上位15社)の開発比率(50%以下)とFirst-in-Class比率(30%以下)に低下



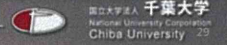
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



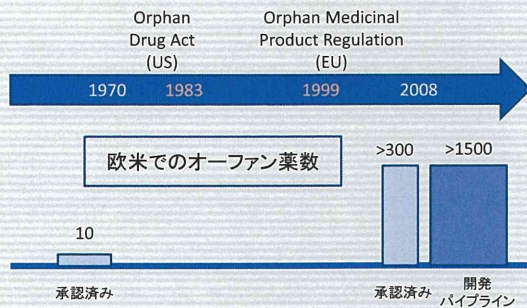
希少疾患の定義の比較

	日本	US	EU
定義	<ul style="list-style-type: none"> 希少性(概ね5万人以下) 有効な治療法が未確立 原因不明 生活面への長期にわたる支障 	<ul style="list-style-type: none"> 希少性(20万人未満) 有効な治療法が未確立 	<ul style="list-style-type: none"> 希少性(1万人以下) 有効な治療法が未確立 生活の重大な困難を及ぼす、非常に重症な状態
関連法規	難病対策要綱(1972)	Orphan Drug Act(1983)	Orphan Medicinal Product Regulation(1999)
規制当局の組織	審査管理課、PMDA	Office of Orphan Product Development	Committee for Orphan Medicinal Products
インセンティブ	国により違いがあるが、Exclusivity期間の延長、研究開発費の助成、優先審査、税制上の優遇、規制当局の早期からの科学的助言など(US、EU)		

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



欧米の希少疾患薬の開発インセンティブ



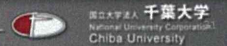
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



希少疾患への製薬メーカーの取り組み

	gsk	Pfizer	SANOFI
戦略	<ul style="list-style-type: none"> Rare Disease Center 設立 Feb-2010 ブレイクスルーとなる新薬やアプローチの育成 	<ul style="list-style-type: none"> Rare disease unit 設立 Jun. 2010 バイオロジクスによる希少疾患治療 FoldRx社を買収(Sep. 2010) 	<ul style="list-style-type: none"> Genzymeを買収(Feb. 2011)
課題	<ul style="list-style-type: none"> ビジネスモデルの転換(ブロックバスターから希少疾患) 安定した医薬品供給 確実な流通体制 		

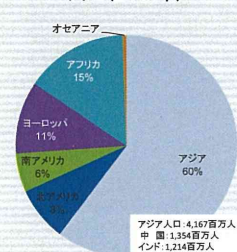
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



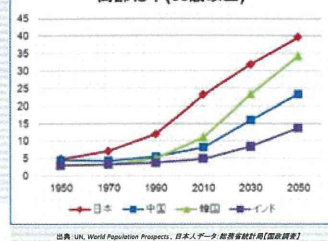
東アジアでの医薬品開発 アジアが注目される理由(市場性)

- 世界の人口の約60%がアジア
- アジアの医薬品市場も急速な成長を続けている
 - 2010年医薬品市場: 日本は約11%、他のアジア諸国は約14%
- 疾患プロファイルと医療ニーズの変化

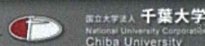
人口(2010年)



高齢化率(65歳以上)



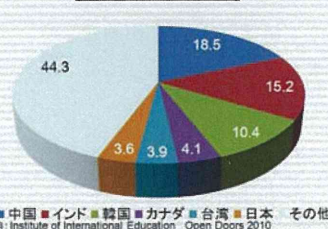
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



東アジアでの医薬品開発 アジアが注目される理由(人材)

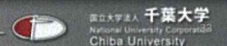
- 米国への海外留学生の約50%はアジア5カ国から
- 中国、インドからは現在も増加し、更に高度な教育課程へ進学率が高い

米国大学への留学生数(国別%, 2009/2010)



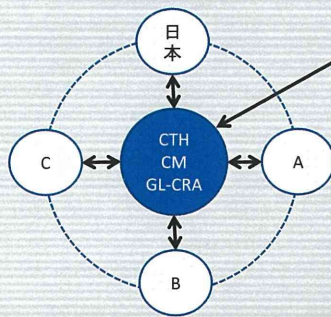
ランク	国名	変化率(対前年度, %)
1	中国	29.9
2	インド	1.6
3	韓国	-3.9
4	カナダ	-5.2
5	台湾	-4.9
6	日本	-15.1

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



アジア治験の現状 我々の経験

アジア治験のオペレーションモデル

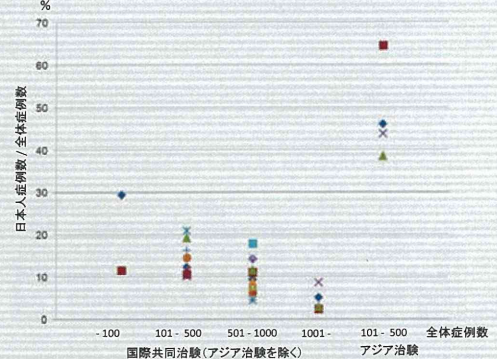


実態として:

- CTH: Clinical Trial Head
日本あるいはHQから選出
- CM: Clinical Manager
日本から選出
- GL-CRA: Global Lead CRA
日本から選出

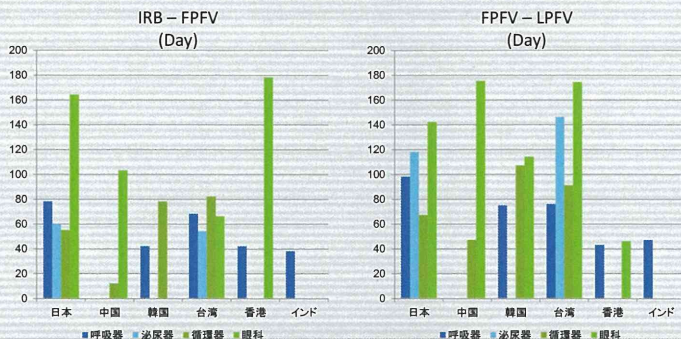
アジア治験の現状 国際共同治験とアジア治験の症例数

日本人症例数の割合(%)



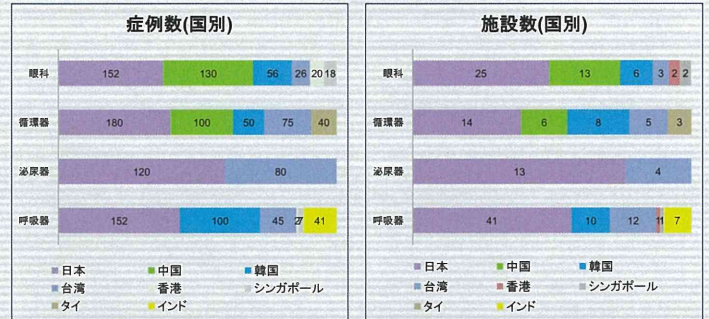
アジア治験の現状 症例登録

国単位で見れば症例登録のスピードにアジア各国で大きな差はない



アジア治験の現状 症例数と施設数

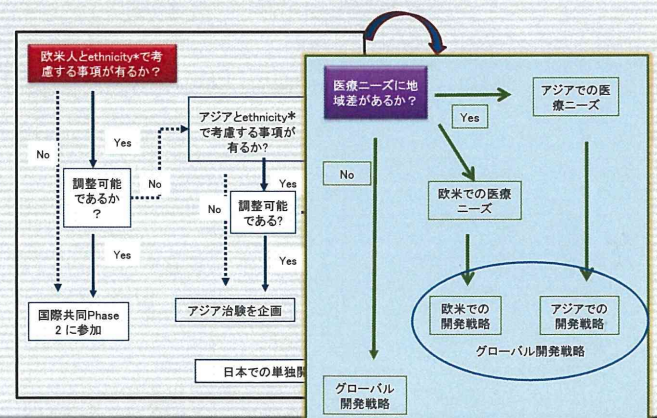
- 日本、中国、韓国、台湾がアジア治験の核となっている
- 日本の症例数/施設は、アジア各国から比較して低い



アジア治験 今後の展望と課題

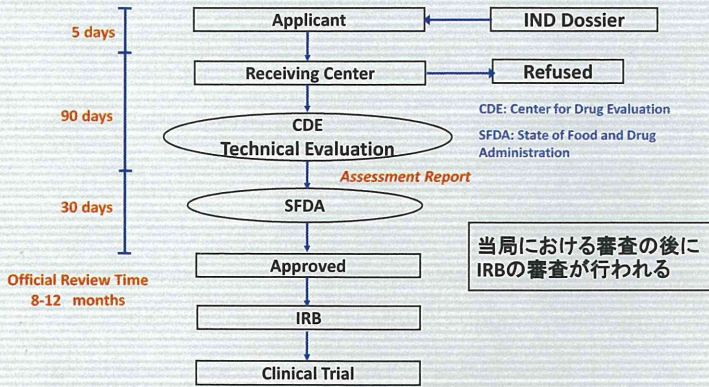
- アジア地域で医療ニーズの高い疾患へのフォーカス
 - アジア地域で創薬、探索的臨床開発・研究
- 自国と欧米への貢献のために治験に参加する国の増加
 - 地域内臨床試験の質向上が必要
 - アジア地域各国間のシナジーのためにアジア戦略の重要性が増す
- 日本の役割
 - アジア戦略作成
 - 臨床試験のリード

日本の役割の変化 アジア治験からアジア開発戦略立案にシフト



中国におけるIND承認プロセス

Official Review Time

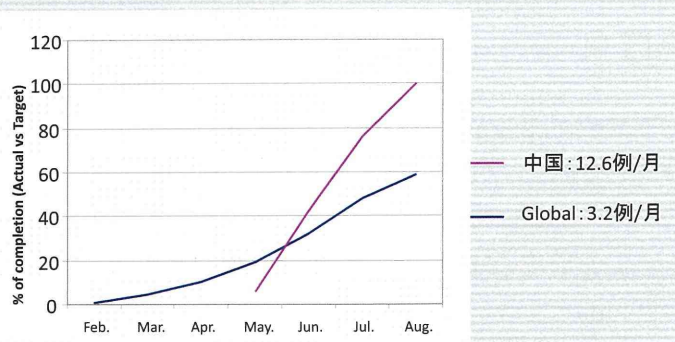


千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

中国での組み入れスピードはとても速い!!

抗癌剤の国際共同治験の一例 (B社)



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

韓国との共同治験における日韓パフォーマンス比較

(B社: 抗癌剤、第III相)

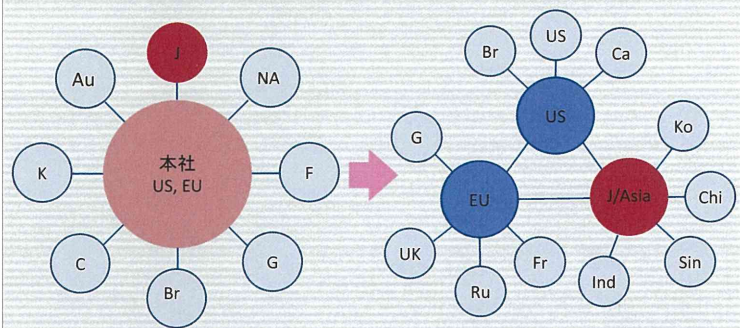
	日本	韓国
1施設あたりの契約例数*1	8例 (4~24例)	10例 (すべて10例)
IRB申請~FPFVの期間*1	156日 (41~444日)	102日 (73~125日)
1例あたりの研究費*2	2,628,450円	1,192,333円
1CRAあたりの施設数/症例数*3	2.8施設/18例	3.5施設/48例
1FTEあたりのコスト*4	1	0.465

*1: 中央値(範囲)を表示, *2: 予算から算出,
*3: 平均値を表示(スクリーニング脱落を考慮), *4: 日本を1として比を表示

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

国際共同開発のこれからの方向性



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

本日の講演内容

- 世界における日本の国際共同治験の現状
- 製薬企業の医薬品開発戦略の変化
 - 希少疾病医薬品の開発
 - アジア地域における医薬品開発
- アカデミア(ARO)の挑戦
 - 早期・探索臨床治験
 - 医師主導治験
 - 大規模臨床試験
 - 創薬支援機構との連携

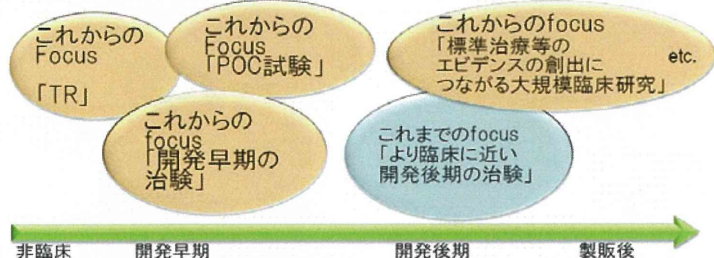
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

平成23年度臨床試験拠点整備事業

早期・探索的臨床試験拠点整備

◆ 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会 報告より



- これまでの体制 : 開発後期の治験の実施体制整備が重点
- これからの体制 : 開発早期の治験、POC試験等の臨床研究やエビデンス創出につながる臨床研究の体制整備にFocusをシフト

23

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University

新たな中核病院に望まれること

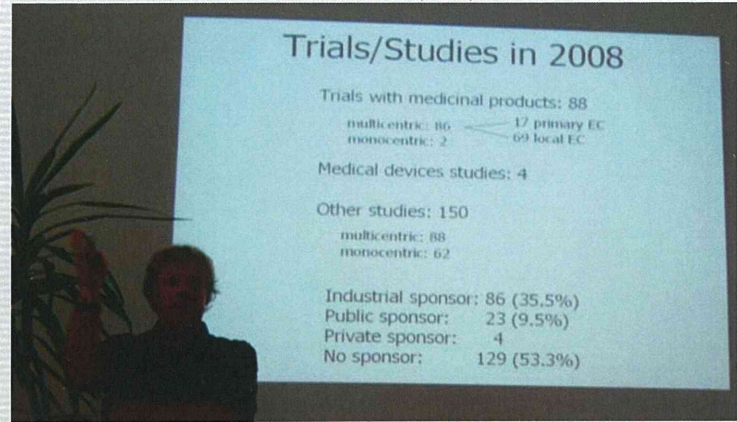
- 早期・探索臨床研究の充実
 - 学内でシーズを導出
 - 早期にPoCへ移行(製薬企業との連携)
- 希少疾病領域へのチャレンジ
 - 小児疾患への期待
- 製造販売後臨床試験
 - 新たなエビデンス創出のための大規模臨床試験

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



欧州基幹病院での治験の実情

The Charite University Hospital



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



Oxford大学臨床試験支援ユニット

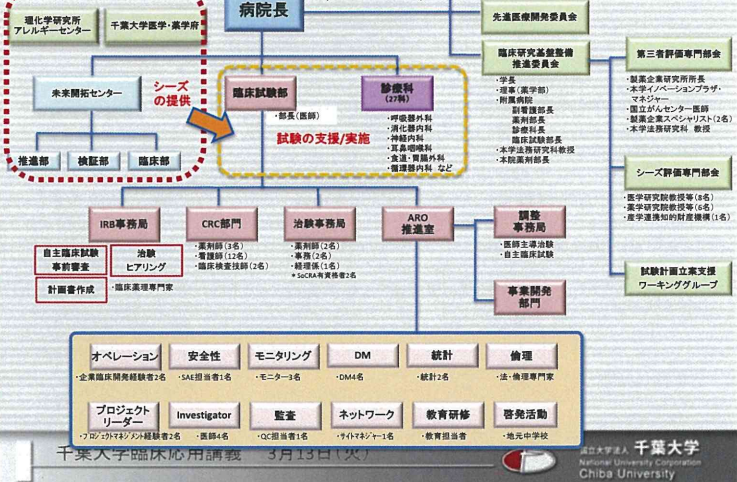
Study organization



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



千葉大学での試験実施体制 (ARO)

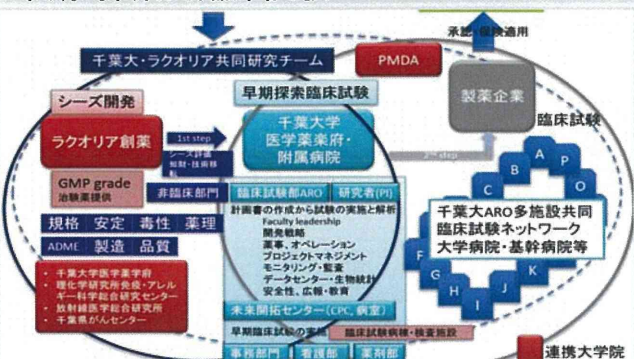


千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

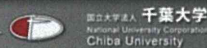


AROの挑戦

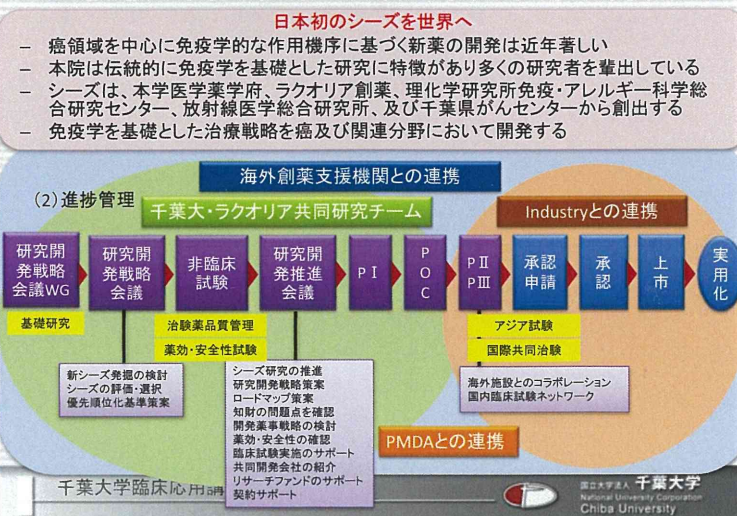
- 早期・探索的臨床試験へFocus



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



PoC試験の開発戦略(千葉大学医学部附属病院)



千葉大学臨床応用講義



AROの挑戦

1 研究機関、医療機関、規制の連携

- 研究機関：
 - 大学病院医学薬学府、ラクオリア創薬、理研アレルギー、放医研、県がんセンター
- 実施医療機関：
 - 千葉県内拠点医療機関、国立大学病院など
 - 大学病院アライアンス
- 海外施設：
 - DUKE大学臨床研究センター
 - 海外ARO(特にアジア地域)
- 規制当局：
 - PMDA、および経験者5名の雇用
 - 連携大学院

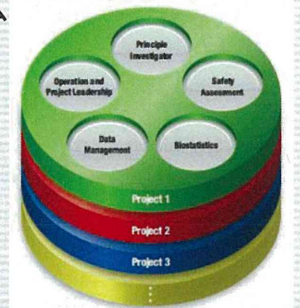
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



AROの挑戦

2 本院専任スタッフ40+創業ベンチャー

- プロジェクトリーダーなど専門職
- DM、モニタリング、監査チーム
- 生物統計2名
- CRC17名
- 知財部門
- 非臨床試験の実施体制
- GMP gradeの治験薬
- PMIによつ組織横断的なプロジェクトチームの構築



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

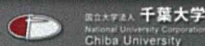


AROの挑戦

3 スタッフの継続的雇用確保

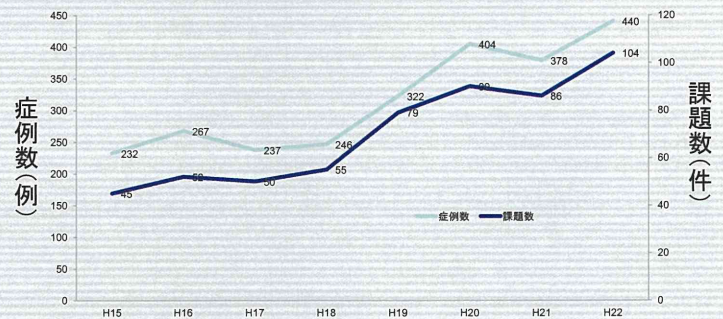
- 病院運営費交付金(臨床研究基盤整備)
- 厚労省科学研究費(中核病院)
- 競争的資金 医師主導治験など
- 共同研究
 - 事業開発部門(営業)
 - Budget管理部門の整備

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

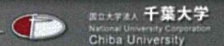


AROの挑戦

4 豊富な専門医・国際試験を含む治験の実績



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



AROの挑戦

- 国際共同試験の立案⇒EDCシステムの導入
- 千葉大学医学部附属病院臨床試験部がメディデータ・ソリューションズを選定
- 日本有数の臨床研究機関がMedidata Raveを活用して効率性の向上とグローバル試験の拡大へ
- ニューヨーク&東京-(BUSINESS WIRE)-(ビジネスワイヤ)- SaaS型臨床開発ソリューションのリーディング・グローバル・プロバイダであるメディデータ・ソリューションズ(NASDAQ: MDSO)は本日、日本有数の臨床研究機関である千葉大学医学部附属病院臨床試験部(以下CCRC)が、電子データ収集(EDC)・臨床データ管理(CDM)ソリューションとしてMedidata Raveを採用したと発表しました。厚生労働省が日本全国10カ所に指定した治験中核病院の1つであるCCRCは、本年開始予定の医師主導治験からRaveを活用していきます。

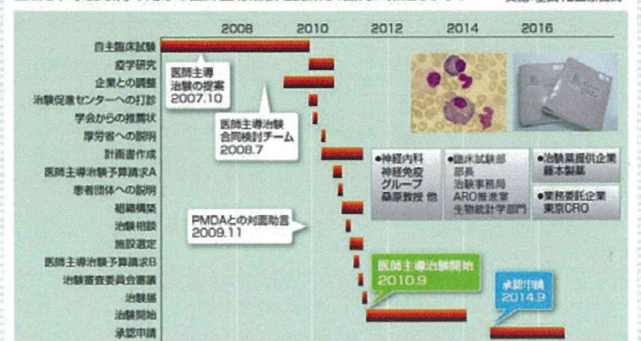
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



医師主導治験の取り組み

J-POST Trial (Japanese POEMS Syndrome with Thalidomide Trial)

新しい承認取得のための医師主導治験を提案し、強力で推進します。
 調整医師: 桑原聡教授
 調整事務局: 臨床試験部
 実施: 全国12医療機関



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



医師主導治験の取り組み

IVI療法不応川崎病患者に対するCyAの有効性比較試験

企業が躊躇する理由

1. IBの改定(特に安全性情報)にリソースを要する
2. 申請に係る業務は企業の責任で実施する必要がある

受諾に向け企業が要求する資料

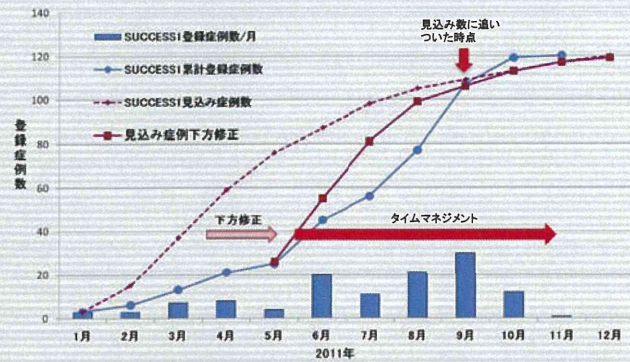
必要資料の名称	日本語	英語
<input type="checkbox"/> 治験薬提供依頼書	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験薬として選定した理由(治験を実施する妥当性、医療上のニーズ、海外での状況等)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験薬必要数量の算定根拠(プラセボ含む)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験薬提供依頼品リスト(納期、有効期限、送付先:住所、施設名、担当者、必要な書類の詳細と送付先)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験薬用量設定の根拠	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験実施計画書概要	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験実施組織と体制	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験経費や業務負担の範囲	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 開発計画	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 治験データの所有権	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> 必要とする情報提供(治験開始前・治験実施中・治験終了又は中止・中断後)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> その他(現在までに得られた臨床研究の知見等)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)

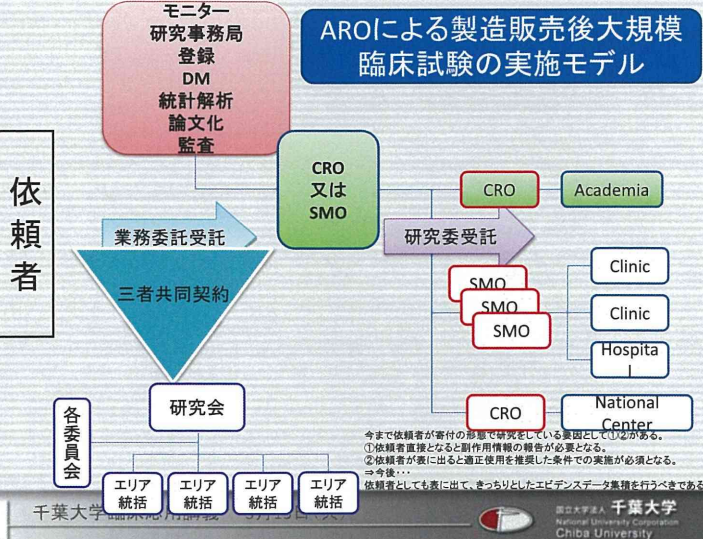
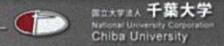


臨床試験の実施

プロジェクトマネジメント部門の整備



千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



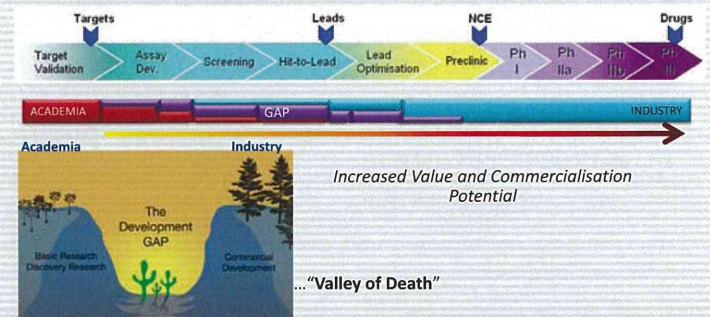
千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



創薬支援機関との連携

Translation Gapを如何に克服するか

= "Innovation Gap" or "Risk Gap" or "Finance Gap" or ...



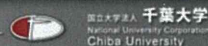
Source: Larry Stranka, Cancer Research Technology, Presentation at BIO 2007
 千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)
 Taken from M. Krebs, IMBA



まとめ

- 国際共同治験の実施状況は年々増加しており、経験の蓄積は豊富
- 日本が収集した国際共同治験データの質は高く、国際的に十分満足できる状況
- 治験費用に関しては未だ改善傾向にはなく、臨床試験を実施する上での阻害要因になっている
- 製薬企業主導の国際共同治験から、医師主導治験、国際臨床試験への企画・アプローチが急務
- 国際競争力を持つ医療機関となるにはacademic research organization (PM, CRC, CRA, DM, テータセンターの充実) を目指すと共に、病院本体の整備も必要(診断部、臨床検査部、看護部)
- AROの基盤が整備されないと、大規模な臨床研究には参画しづらい
- PMの下、アカデミア自らが医師主導治験、国際臨床試験の立案・企画等を企画し、海外の公的支援機関へのアプローチも視野に入れた戦略の構築が必要

千葉大学臨床応用講義 3月13日(火)



モニタリング計画書（マニュアル）

「SUCCESS 研究 1：インスリン抵抗性改善薬投与中の 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬と α グルコシダーゼ阻害薬の無作為化比較試験による有用性の検討」

「Success 研究 2：スルホニル尿素薬投与中の 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬と α グルコシダーゼ阻害薬の無作為化比較試験による有用性の検討」

1. モニタリング業務手順

1.1. モニタリングの実施

モニターは、試験開始前、試験実施中及び終了後に適切な頻度で試験担当医師、試験協力者、試験薬管理者、及びその他の試験に関与する者の試験関連スタッフ、実施医療機関及び試験に係わるその他の施設を訪問、電話、FAX、E-mail、郵送にてモニタリングを実施する。

1.2. モニタリング報告書

1.2.1. モニタリング報告書の作成

モニターは、試験実施医療機関においてモニタリングを行い、原資料を直接閲覧すること等により試験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認し、その旨を記載したモニタリング報告書を作成する。

1.2.2. モニタリング報告書の点検

モニタリング責任者は、モニターが作成したモニタリング報告書の内容を点検し、必要に応じて訂正・追記を行った後に承認を行う。

1.2.3. モニタリング報告書の提出

モニタリング責任者は、前項 1.2.2 で点検されたモニタリング報告書を必要に応じ試験調整医師にも提出する。

1.2.4. モニタリング報告書の管理・保管

提出されたモニタリング報告書はモニタリング責任者が臨床試験部にて保管し、実施計画書に則り、記録の保存期間まで保管する。

2. モニタリング業務

2.1. 試験開始時モニタリング

モニターは、各実施医療機関において下記の試験開始時モニタリングを実施する。

① モニタリング実施手続き

調製医師等と試験担当医師との協議が行われていない場合には、モニター試験担当医師に面会し、スタッフの確認、本試験のモニタリング業務の協議を行い、モニタリング実施手続について確認する。

② 実施医療機関の SOP の確認

実施医療機関の SOP を必要に応じて入手または閲覧して、その内容を確認する。

実施医療機関の自主臨床試験に係る SOP がない場合には、治験の SOP または「臨床研

究に関する倫理指針」等に準じて行うことの取り決めがされているか確認を行う。

③ 試験に係る文書または記録の確認

必要に応じて試験開始時に必要な試験に係る文書または記録について直接閲覧を実施し、確認を行う。確認はチェックリストを用いて行い、問題があれば試験担当医師及び必要に応じて実施医療機関の長に指摘を行う。

④ 原資料に関する協議

試験担当医師等と協議を行い、原資料の確認を行う。

⑤ 試験手順の確認

必要に応じて各実施医療機関における同意取得から終了までの試験手順、試験関係者の役割を確認する。

2.2 試験実施中モニタリング（症例に関する事項）

モニターは、下記の手順で症例に関するモニタリングを行う。選択・除外基準違反、その他の重大な試験実施計画書違反は GCP 違反が判明した場合には、試験担当医師に報告し、当該症例の試験を中止するように要請する。

2.2.1 試験実施計画書順守状況の確認

① 確認項目

- 登録時・・・同意取得（同意書）
 - 症例登録票
 - 症例登録結果票
 - 適格性確認
- 投与期間・・・測定項目、採血の実施
 - 投与状況
 - 有害事象 等
- 終了（中止）時・・・服薬率
 - 有害事象
 - 中止/脱落の有無、理由 等
- 随時・・・CRF と原資料の照合 等

② 確認時期

各施設の 1 例目投与開始後、可能な限り早い時期に適格性の確認を行う。また、それ以降の症例については、適切な時期に随時、実施することとする。

2.2.2 各症例の試験実施状況の確認

モニターは、各症例の試験実施状況について、随時電話又は E-mail 等にて確認を行う。重篤な有害事象・逸脱・中止等が発生した場合には状況をなんらかの手段によって確認し、モニタリング報告書に記録を残す。

2.2.3 安全性情報報告の確認

① 本試験における重篤な有害事象発生時の確認

(1) 当該実施医療機関

モニターは、当該実施医療機関において重篤な有害事象の発生を知った場合、試験担当医師が研究代表者へ報告していることを確認し、重篤な有害事象の程度・発現時期・試験の中止の有無等の詳細を確認する。その後、試験担当医師が実施医療機関の長へ報告を行い、治験審査委員会等で審議・報告され、試験の継続に問題ないか否かについて結論を得たことを確認する。また、同意説明文書の改訂が行われたか否かについて確認を行う。

(2) 他実施医療機関

モニターは、他実施医療機関で発現した予期しない重篤な有害事象について本試験に参加しているすべての試験担当医師が確認し実施医療機関の長へ報告を行い、各実施医療機関の治験審査委員会で審議・報告され、試験の継続に問題ないか否かについて結論を得たことを確認する。また、同意説明文書の改訂が行われた否かについて確認を行う。

② 同意説明文書改訂の確認

モニターは、同意説明文書が改訂されたことを知った場合、同意説明文書の改訂版が各実施医療機関の治験審査委員会で承認され使用されていること、また試験参加中の被験者から改訂された同意説明文書を用いて再度同意を取得していることを確認する。

③ 被験者の意思の確認

試験継続に関する被験者の意思に影響を与える可能性のある情報の場合、試験担当医師又は試験分担医師がその情報を被験者へ提供した上で試験継続するか否かの意思確認を行っていることが診療録に記載されていることを確認する。

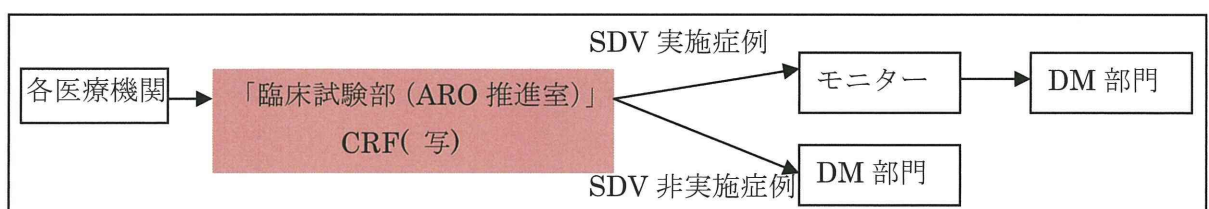
2.2.4 症例報告書（CRF）の回収及び原資料との照合の手順

① 症例報告書は各医療機関の試験担当医師が郵送または FAX により DM 部門に郵送し、原本の回収は各症例の試験終了ごとに随時行う。

② CRF と原資料の照合

モニターは、各症例の各 CRF について、当該 CRF の記載後 1 カ月を目処に適切な時期に原資料との照合を行う。原資料との照合は、各施設の登録 1 例目について行い、その結果問題がなければ DM 部門が作成したランダム化計画にそって該当した症例のみ行う。ただし、同意書、有害事象については全例について原資料の確認を行う。

参照 添付資料 1：ランダム化計画



モニタリング計画（マニュアル）
Ver.1.0：作成日 2011 年 3 月 1 日

- ③ モニターは、照合の結果、CRF 記載内容等に疑義事項がある場合には、試験担当医師に疑義事項を伝え、適切な対応を促す。CRF が変更・修正された場合には、必要に応じて変更・修正点について、再度原資料との照合を行う。
- ④ 照合結果の報告
モニターは、照合の結果とその対応を試験担当医師、試験調整医師に報告し、確認終了後データマネジメント（DM）部門に連絡する。
- ⑤ DM 部門からの CRF への問い合わせ（DCF:Data Clarification Form）に関する対応
DM 部門からの DCF により問い合わせがあった場合、試験担当医師が DCF の問い合わせ事項に回答したことを確認し、必要に応じて直接閲覧を実施する。

2.4 試験中モニタリング（試験全体に関する事項）

モニターは、試験期間中随時下記の事項について確認を行う。

2.4.1 GCP・試験実施計画書遵守状況確認

試験期間を通じて、試験が試験実施計画書及び実施医療機関の手順書を遵守して実施されていることを確認する。不遵守を発見した場合には、試験担当医師に内容を伝え、再発を防止するよう申し入れを行う。また、これらの逸脱事項について、試験担当医師による記録が残されていることを確認する。また、その理由が、被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由によるものであった場合、試験担当医師から実施医療機関の長及び試験調整医師へ文書による報告が行われていることを確認し、その写しを入手する。

2.4.2 継続審査実施の確認

試験期間中、少なくとも 1 年に 1 回以上、試験担当医師より臨床研究実施状況報告書が実施医療機関の長に提出され、治験審査委員会による審査が行われていることを確認する。

2.4.3 試験に係る文書または記録の確認

実施医療機関の長及び試験担当医師により試験に関する文書が適切に作成、保存されていることを確認する。確認はチェックリストを用いて行い、問題があれば試験担当医師及び必要に応じて実施医療機関の長に指摘を行う。

2.4.4 試験担当医師・実施医療機関の要件の継続確認

モニターは、試験担当医師・実施医療機関の要件が治験期間を通して継続していることを確認する。

2.4.5 試験実施計画書改訂

試験実施計画書、実施医療機関の長への事前提出する文書の改訂が行われた場合は、試験担当医師が、試験審査委員会の審査結果、実施医療機関の長からの指示・決定を文書で入手していることを確認する。また、試験分担医師、試験協力者に最新の情報が提供されていることを確認する。

2.5 試験終了（中止）後モニタリング

2.5.1 試験に係る文書または記録の確認

モニターは、各実施医療機関の全症例の最終検査終了後、試験に係る文書または記録の直接閲覧を実施し適切に保管されていることを確認の上、チェックリストを完成させる。

2.5.2 試験終了の確認

モニタリング責任者は、全ての実施医療機関における終了手続が完了したことを確認する。

