

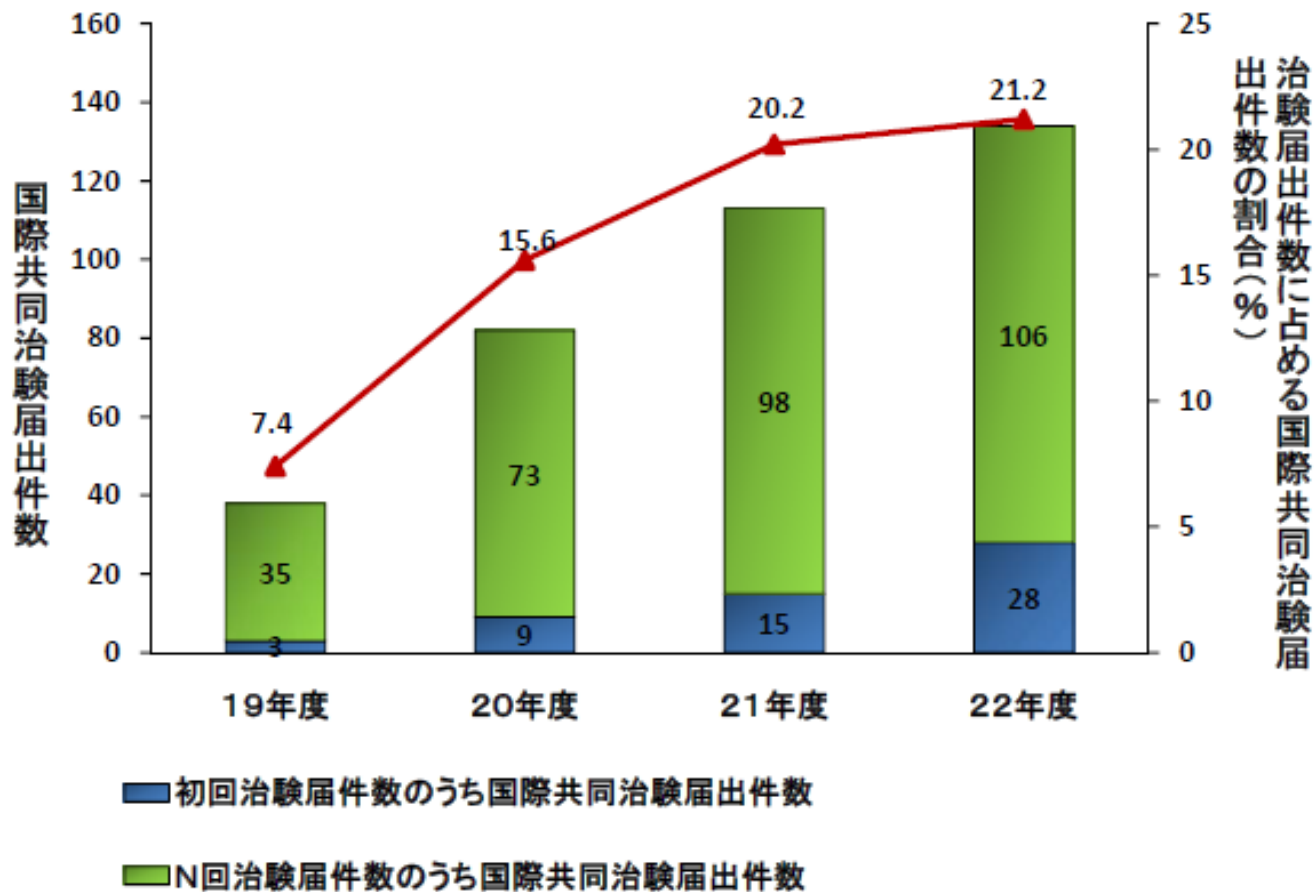
国際共同治験の経験から 日本と欧米の相違点について

治験依頼者の立場から

第12回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議

第一三共株式会社 佐々木俊一
sasaki.shunichi.fw@daiichisankyo.co.jp

国際共同治験の治験届出数の推移



本邦におけるドラッグラグの推移

	平成18 年度	平成19 年度	平成20 年度	平成21 年度	平成22 年度
申請ラグ (申請件数・申請企業数)	1.2年 (96件・47社)	2.4年 (89件・44社)	1.5年 (76件・43社)	1.5年 (97件・45社)	1.0年 (116件・53社)
審査ラグ	1.2年	1.0年	0.7年	0.5年	0.1年※
ドラッグ・ラグ	2.4年	3.4年	2.2年	2.0年	1.1年

- 申請ラグ : 当該年度に国内で承認申請された新薬について、米国における申請時期との差の中央値。申請企業に対しアンケート調査を実施し、その回答から試算。ただし、上表記載の申請件数・申請企業数は、米国における申請時期が不明のため申請ラグの試算ができないもの等を除いた数である。
- 審査ラグ : 当該年度(米国は暦年)における日米間の新薬(通常品目)の総審査期間(中央値)の差。
※平成22年度の審査ラグについては、米国の総審査期間が未公表であるため、平成21年と同じ値と仮定して試算。
- ドラッグ・ラグ : 申請ラグと審査ラグの和

日本における国際共同治験

- **日本の国際共同試験への参加が促進、国際共同治験の実施数が増加傾向**
 - ICH-GCPの施行により各極におけるデータの相互利用が可能
 - 「国際共同治験に関する基本的な考え方について」
 - 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」
- **国際共同治験の環境は整備されつつある**

しかしながら、、、

- 国際共同治験に参加された施設の方から、「通常の国内治験と手順が異なる」という声を耳にします
- 日本と欧米の規制上・実施上の相違点にフォーカスして、治験依頼者の立場からお話をさせていただきます

日本と欧米の相違点

制度・組織

- 健康保険
- 治験の組織
 - ARO・CROの活用
- CROの体制・管理

治験開始前

- プロトコルの立案
- 説明文書の作成
- 手続き書類(1572 Form等)
- 契約形態・費用
- 治験薬の管理
- トレーニングの方法



治験実施・終了

- モニタリング
- 当局による査察

ARO: Academic research organization

CRO: Contract research organization

健康保険の体系

項目	 日本	 米国
保険	<ul style="list-style-type: none">• 国民皆保険制度• 公的保険に加入• 国民が一部を負担(その他は保険でカバー)	<ul style="list-style-type: none">• 国民皆保険制度はない• 民間/公的保険<ul style="list-style-type: none">一般市民→民間保険高齢・障害/低所得→公的保険• メディケア: 65歳以上• メディケイド: 低所得者

治験の組織(ARO・CROの活用)

ARO

- プロトコルの立案
 - 医学的なインプット
- 医学的な判断
- 治験の調整(SC)
- 各種委員会
 - 有効性評価
 - 安全性評価
- トレーニング

ARO: Academic research organization
大学などの研究機関が、臨床開発の支援を行う

治験依頼者

- プロトコルの立案
 - 実務的なインプット
- AROの管理
- CROの管理
- オペレーション
- 治験薬の供給
- 薬事対応
- 統計解析

CRO

- 症例登録
- モニタリング
- 各種施設対応
- 薬事対応
- データベース
- 統計解析
- 登録システム
 - IWRS/ IVRS
- 中央集中臨床検査

AROの代表例:TIMI

The screenshot shows the homepage of the TIMI Study Group. At the top left is the TIMI logo, a red heart with a white pulse line, and the text "TIMI STUDY GROUP" and "An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School". A navigation menu includes "TRIALS", "SERVICES", "PUBLICATIONS", "EDUCATION", "CORE LABORATORIES", and "CONTACT/STAFF".

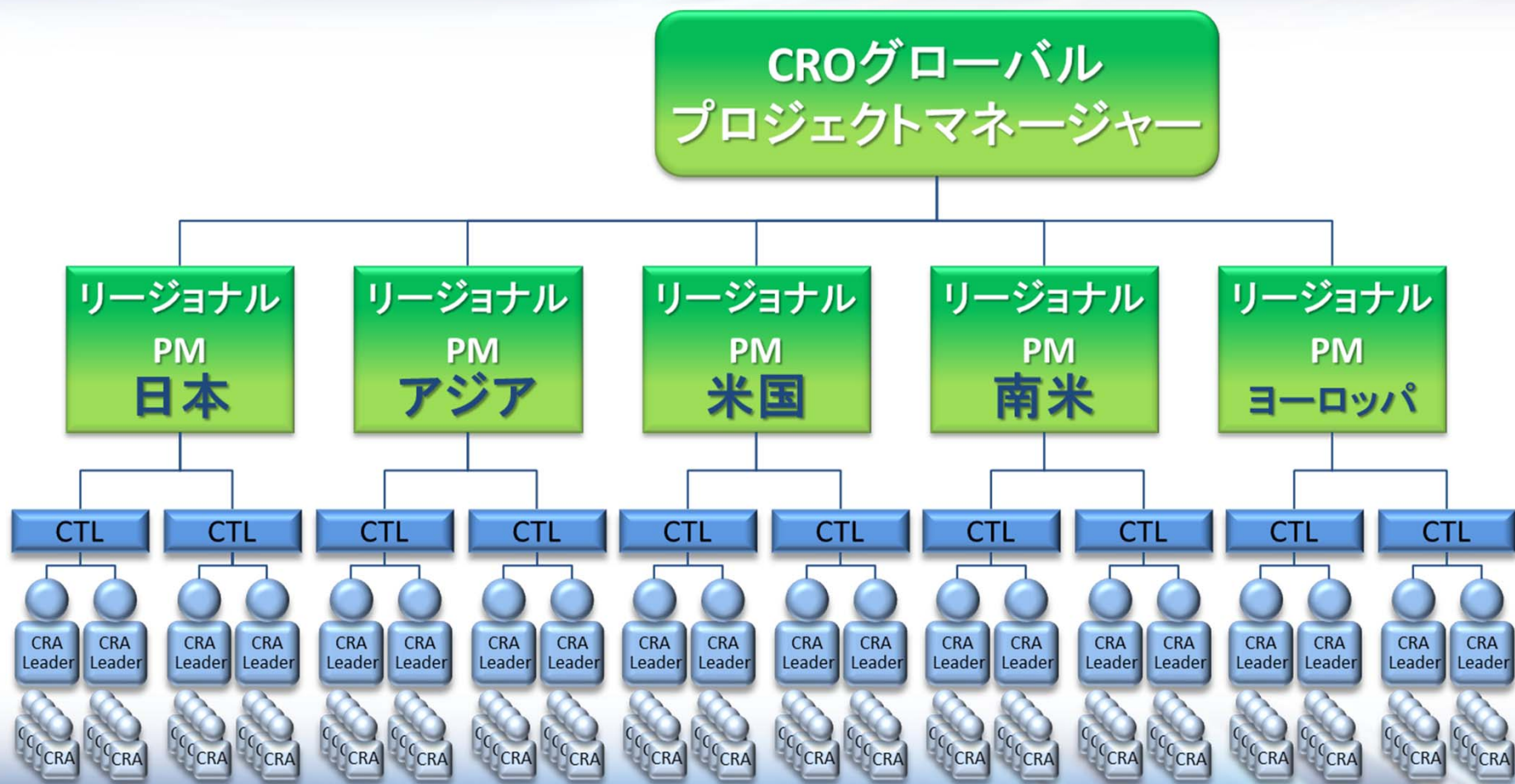
The main content area is divided into three columns:

- Ongoing Trials** (with an RSS link): A grid of trial logos including IMPROVE-IT, Engage AF TIMI 48, SOLID TIMI 52, savor, PEGASUS TIMI 54, Apo3-TIMI55 REVEAL, and laplace-TIMI 57.
- WELCOME**: A central section featuring two portraits. On the left is Marc S. Sabatine, MD, MPH, Chairman of the TIMI Study Group. On the right is Eugene Braunwald, MD, Founding Chairman of the TIMI Study Group. Below the portraits is a paragraph explaining that TIMI stands for 'Thrombolysis In Myocardial Infarction' and is an Academic Research Organization (ARO) founded in 1984 by Dr. Eugene Braunwald, which has conducted numerous practice-changing clinical trials. Below this is another paragraph stating the group's affiliation with Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, and its location in Boston, MA.
- Recent News and Publications** (with an RSS link): A list of recent news items including "TIMI Investigator Scientific Symposium Presentation at ACC.12", "TRA 2°P-TIMI 50: Late Breaking Clinical Trial Results", and "The TIMI Trials Book 1984-2011".

At the bottom, there is a navigation bar with sections: "Upcoming Events" (with a link to "TIMI Meetings"), "Clinical Calc" (with a link to "Learn More" and "TIMI Risk Score"), "TIMI Lessons" (with a link to "Section 1.0: Limiting Infarct Size"), and "Video" (with an RSS link and a video player thumbnail). The website URL "www.timi.org" is displayed on the right side of the footer.

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

国際共同試験におけるCRO体制と管理(例)

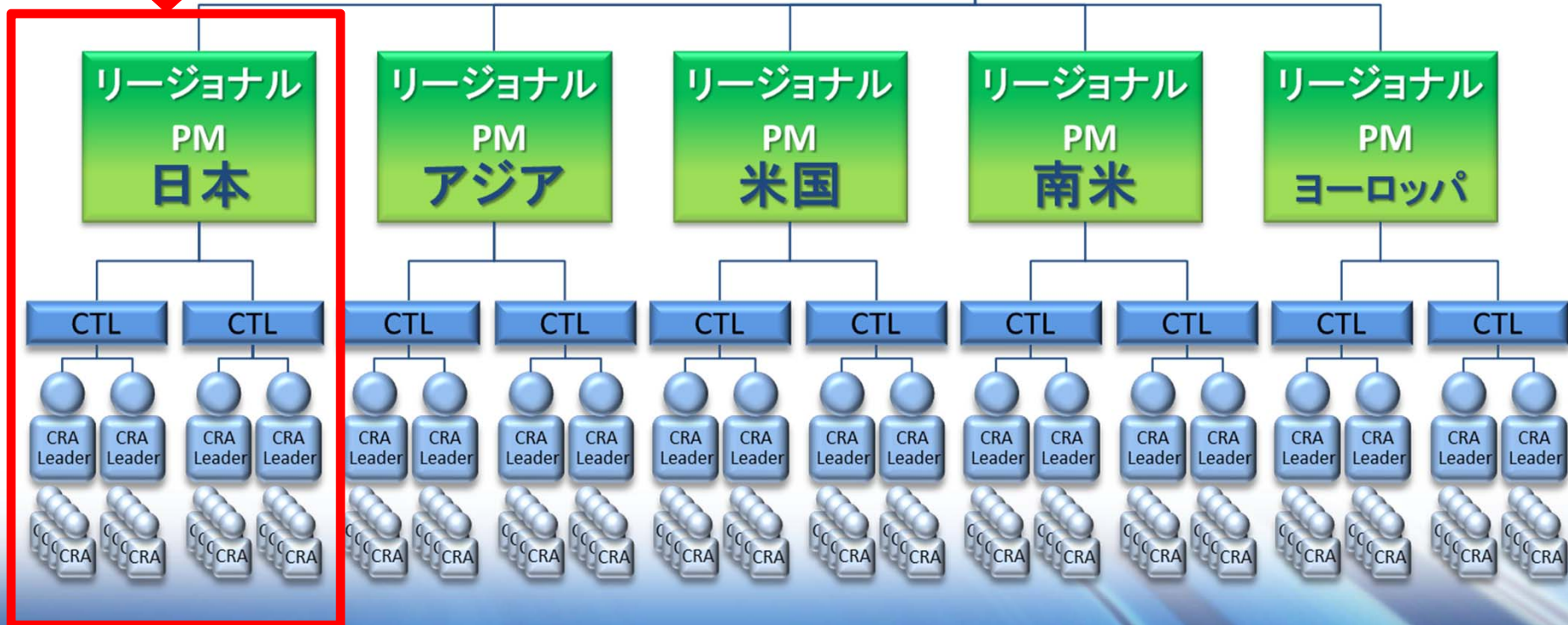


PM: Project Manager, CTL: Clinical Trial Leader, CRA: Clinical Research Associate (monitor)

国際共同試験におけるCRO体制と管理(例)

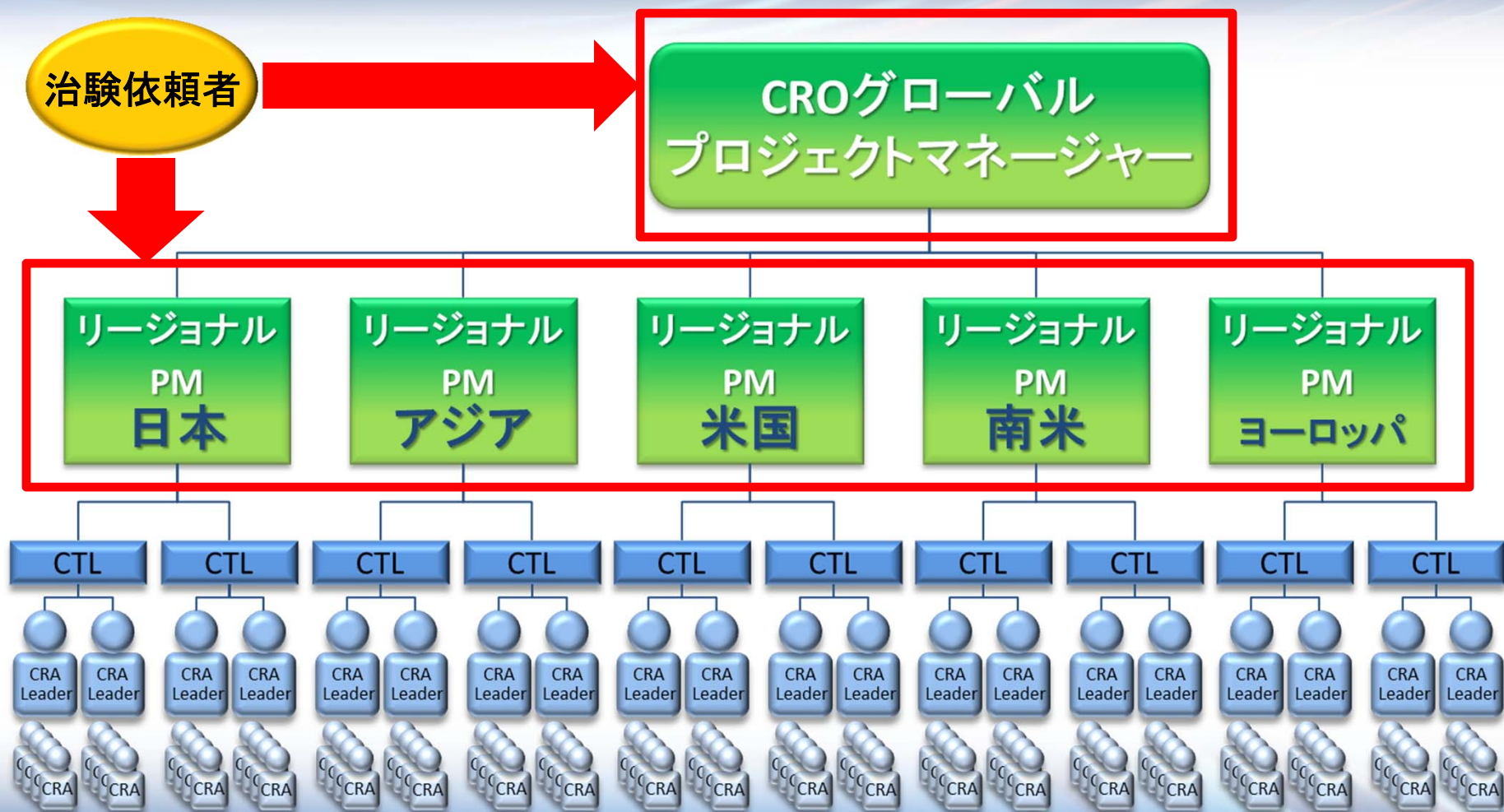
治験依頼者

CROグローバル
プロジェクトマネージャー



PM: Project Manager, CTL: Clinical Trial Leader, CRA: Clinical Research Associate (monitor)

国際共同試験におけるCRO体制と管理(例)



PM: Project Manager, CTL: Clinical Trial Leader, CRA: Clinical Research Associate (monitor)

日本と欧米の相違点

制度・組織

- 健康保険
- 治験の組織
 - ARO・CROの活用
- CROの体制・管理

治験開始前

- プロトコルの立案
- 説明文書の作成
- 手続き書類(1572 Form等)
- 契約形態・費用
- 治験薬の管理
- トレーニングの方法



治験実施・終了

- モニタリング
- 当局による査察

ARO: Academic research organization

CRO: Contract research organization

プロトコルの立案・説明文書の作成

項目	 日本	 グローバル
プロトコルの立案	<ul style="list-style-type: none"> 治験依頼者が案を作成、医学的内容・手順については、外部のKOL(外部医学専門家)およびCRCの先生方に情報を収集して作成 	<ul style="list-style-type: none"> 治験依頼者のmedical doctorの関与が多く、AROと連携し作成する AROの意見が強い
同意説明文書の作成	<ul style="list-style-type: none"> 治験依頼者が案を作成し、治験責任医師が最終化を行う 修正に関して、治験依頼者に確認を行う必要があるが、最終的には治験責任医師の判断 	<ul style="list-style-type: none"> 治験依頼者が案を作成し、治験責任医師が最終化を行う 修正に関して、治験依頼者に確認を行う必要がある

KOL: Key Opinion Leader

国際共同試験の手続き書類

項目	目的
<ul style="list-style-type: none">Confidentially agreement*	<ul style="list-style-type: none">秘密保持の合意
<ul style="list-style-type: none">Form FDA 1572*	<ul style="list-style-type: none">治験担当医師が治験依頼者に正確な情報を提供することおよびFDA規則に従って治験を実施することを宣誓する文書
<ul style="list-style-type: none">Financial Disclosure* (FDA21 CFR, part 54)	<ul style="list-style-type: none">財務状況の開示、金銭的関係の情報開示
<ul style="list-style-type: none">Laboratory certificate	<ul style="list-style-type: none">検査の信頼性保証

*治験に際して、ICH-GCPのRequirementではないがFDAの申請に際して必要な手順

Form 1572

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION STATEMENT OF INVESTIGATOR <i>(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)</i> (See instructions on reverse side.)		Form Approved: OMB No. 0910-0014 Expiration Date: August 31, 2011 See OMB Statement on Reverse. NOTE: No investigator may participate in an investigation until he/she provides the sponsor with a completed, signed Statement of Investigator, Form FDA 1572 (21 CFR 312.53(c)).
1. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR		
Name of Sponsor/Applicant/Submitter or Other		
Address 1		Address 2
City	State	ZIP or Postal Code
2. EDUCATION, TRAINING, AND EXPERIENCE THAT QUALIFY THE INVESTIGATOR AS AN EXPERT IN THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE DRUG FOR THE USE UNDER INVESTIGATION. ONE OF THE FOLLOWING IS PROVIDED (Select one of the following.) <input type="checkbox"/> Curriculum Vitae <input type="checkbox"/> Other Statement of Qualifications		
3. NAME AND ADDRESS OF ANY MEDICAL SCHOOL, HOSPITAL, OR OTHER RESEARCH FACILITY WHERE THE CLINICAL INVESTIGATION(S) WILL BE CONDUCTED		
Name of Medical School, Hospital, or Other Research Facility		
Address 1		Address 2
City	State	ZIP or Postal Code
4. NAME AND ADDRESS OF ANY CLINICAL LABORATORY FACILITIES TO BE USED IN THE STUDY		
Name of Clinical Laboratory Facility		
Address 1		Address 2
City	State	ZIP or Postal Code
5. NAME AND ADDRESS OF THE INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) THAT IS RESPONSIBLE FOR REVIEW AND APPROVAL OF THE STUDY(IES)		
Name of IRB		
Address 1		Address 2
City	State	ZIP or Postal Code
6. NAMES OF SUBINVESTIGATORS (If not applicable, enter "None")		

治験責任医師の氏名・住所

臨床試験の経験等
(履歴書の提供)

臨床検査機関の情報

IRBの情報

治験分担医師の情報

8. PROVIDE THE FOLLOWING CLINICAL PROTOCOL INFORMATION. (Select one or both of the following.)

- For Phase 1 investigations, a general outline of the planned investigation including the estimated duration of the study and the maximum number of subjects that will be involved.
- For Phase 2 or 3 investigations, an outline of the study protocol including an approximation of the number of subjects to be treated with the drug and the number to be employed as controls, if any; the clinical uses to be investigated; characteristics of subjects by age, sex, and condition; the kind of clinical observations and laboratory tests to be conducted; the estimated duration of the study; and copies or a description of case report forms to be used.

9. COMMITMENTS

I agree to conduct the study(ies) in accordance with the relevant, current protocol(s) and will only make changes in a protocol after notifying the sponsor, except when necessary to protect the safety, rights, or welfare of subjects.

I agree to personally conduct or supervise the described investigation(s).

I agree to inform any patients, or any persons used as controls, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent in 21 CFR Part 50 and institutional review board (IRB) review and approval in 21 CFR Part 56 are met.

I agree to report to the sponsor adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with 21 CFR 312.64. I have read and understand the information in the investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug.

I agree to ensure that all associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of the study(ies) are informed about their obligations in meeting the above commitments.

I agree to maintain adequate and accurate records in accordance with 21 CFR 312.62 and to make those records available for inspection in accordance with 21 CFR 312.68.

I will ensure that an IRB that complies with the requirements of 21 CFR Part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of the clinical investigation. I also agree to promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risks to human subjects or others. Additionally, I will not make any changes in the research without IRB approval, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human subjects.

I agree to comply with all other requirements regarding the obligations of clinical investigators and all other pertinent requirements in 21 CFR Part 312.

**INSTRUCTIONS FOR COMPLETING FORM FDA 1572
STATEMENT OF INVESTIGATOR**

1. Complete all sections. Provide a separate page if additional space is needed.
2. Provide curriculum vitae or other statement of qualifications as described in Section 2.
3. Provide protocol outline as described in Section 8.
4. Sign and date below.
5. FORWARD THE COMPLETED FORM AND OTHER DOCUMENTS BEING PROVIDED TO THE SPONSOR. The sponsor will incorporate this information along with other technical data into an Investigational New Drug Application (IND). INVESTIGATORS SHOULD NOT SEND THIS FORM DIRECTLY TO THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.



10. DATE (mm/dd/yyyy)

11. SIGNATURE OF INVESTIGATOR



Sign

宣誓



契約形態・費用の相違

項目	 日本	 グローバル
契約	<ul style="list-style-type: none"> • 病院と契約 	<ul style="list-style-type: none"> • 治験責任医師と契約
算定方法	<ul style="list-style-type: none"> • ポイントで算出 • 病院ごとに費用が異なる • 「契約症例数」がある 	<ul style="list-style-type: none"> • 費用は固定
支払い	<ul style="list-style-type: none"> • 基本的には出来高であるが、前納制の施設もある • 基本的に施設、研究室、診療科の収入となる 	<ul style="list-style-type: none"> • 出来高払い • 基本的に医師の収入となる
その他	<ul style="list-style-type: none"> • 直接費、間接費が存在 • 費用が高い、欧米の3-5倍 	—

治験薬の管理について

項目	 日本	 グローバル
搬入	<ul style="list-style-type: none">• モニターの立会いを求められる場合がある• モニターが手渡しの場合がある	<ul style="list-style-type: none">• 施設にダイレクトに送付される
日程調整	<ul style="list-style-type: none">• 日程調整が必要	<ul style="list-style-type: none">• 日程調整がいない
温度管理	<ul style="list-style-type: none">• 温度管理を実施する	<ul style="list-style-type: none">• 温度管理を実施し、その記録を依頼者に提供する

トレーニングの方法

項目	 日本	 グローバル
時間	<ul style="list-style-type: none">• 通常2-3時間のミーティング	<ul style="list-style-type: none">• 2-3日間にかけてミーティング
記録	<ul style="list-style-type: none">• 特に要求なし	<ul style="list-style-type: none">• トレーニングの実施記録を重視する• トレーニング記録がないと実施不可
内容	<ul style="list-style-type: none">• 概要をミーティングで説明• 詳細は、施設において説明	<ul style="list-style-type: none">• 詳細をミーティングで説明• 施設においてもスタートアップを実施
その他	—	<ul style="list-style-type: none">• 治験中でもwebなどを用いてトレーニングを実施

スタートアップミーティングの一例

INVESTIGATOR/ COORDINATOR TRAINING MEETING AGENDA (Example)

Saturday September 1, 2012

09.00 AM – 17.45 PM Investigator Training: General Session

09.00	Welcome and Goals of Meeting
09.15	Study Drug Background
09.45	Asian P2b Study Results
10.00	Study Protocol: Rationale and Implementation
14.00	Additional Scientific Investigations
14.15	Trial Organization & Trial Status
14.30	Monitoring
14.45	Good Clinical Practice Guidelines
15.00	eCRF
15.15	Endpoint Reporting
15.30	AE/SAE Reporting
16.15	Clinical Drug Supply
16.30	Recruitment, Retention and Keys to Success
17.00	Participant Challenge
17.30	Closing Remarks
17.45	Adjourn



Sunday September 2, 2012

08.30 – 10.20 Session #1

10.30 – 12.20 Session #2

12.30 – 14.00 LUNCH

14.00 – 15.50 Session #3

Workshop 1:

20'	IXRS Presentation
30'	IXRS Demonstration
20'	POC Presentation
30'	POC Demonstration
10'	IXRS and POC Highlights

Workshop 2:

110' eCRF Overview

Workshop 3:

40'	Drug Supply Demonstration
15'	Central Lab Presentation
20'	Sub Studies Presentation
20'	Trial Materials

日本と欧米の相違点

制度・組織

- 健康保険
- 治験の組織
 - ARO・CROの活用
- CROの体制・管理

治験開始前

- プロトコルの立案
- 説明文書の作成
- 手続き書類(1572 Form等)
- 契約形態・費用
- 治験薬の管理
- トレーニングの方法

治験実施・終了

- モニタリング
- 当局による査察

ARO: Academic research organization

CRO: Contract research organization

モニターおよびモニタリング

項目	 日本	 グローバル
モニター	<ul style="list-style-type: none"> CROモニターおよび社内モニター 	<ul style="list-style-type: none"> CROのモニターがほとんど
方法	<ul style="list-style-type: none"> 施設訪問のモニタリングがほとんど 	<ul style="list-style-type: none"> リモートモニタリングが可能である(電話等)
業務	<ul style="list-style-type: none"> IRBの資料の作成、および印鑑入手などの業務を含むことがある 	<ul style="list-style-type: none"> SDVおよび品質管理等の業務がメイン
SDVの量	<ul style="list-style-type: none"> 20ページ/1回 	<ul style="list-style-type: none"> 60ページ/1回
治験依頼者の同行	<ul style="list-style-type: none"> モニターと同行する頻度は、多い 	<ul style="list-style-type: none"> モニターとの同行はあるものの、頻度は少ない
MRの同行	<ul style="list-style-type: none"> モニターと施設を訪問する場合がある 	<ul style="list-style-type: none"> MRとの訪問は禁止されている

当局による査察

項目	 日本	 グローバル
査察方法	<ul style="list-style-type: none">• 二つの査察が存在<ul style="list-style-type: none">-書面調査→治験依頼者-実地調査→施設	<ul style="list-style-type: none">• FDAが施設、治験依頼者を訪問し、査察する
時期	<ul style="list-style-type: none">• 基本的に申請後に査察を実施	<ul style="list-style-type: none">• 随時
その他	—	<ul style="list-style-type: none">• 査察結果は、FDAのホームページに掲載される

国際共同治験に参加して行くために

- **英語に慣れる。怖くない。**
- **グローバルの手法に慣れる**
- **文化の違いを理解する**
- **日本の実績を確立する**

ご清聴ありがとうございました

コメント、質問等ございましたら以下のアドレス
までお願いいたします。

sasaki.shunichi.fw@daiichisankyo.co.jp