

〈特集：日本の治験の現状と課題〉

国際共同治験の現状と課題

栢森 成子

The present state and problems of a Global Clinical Trial Study

Seiko Kayamori

Summary A Global Clinical Trial Study is an important trial for drug development. The environment in Japan to smoothly advance a Global Clinical Trial Study is now underway. As a result, the number of Global Clinical Trial Study enforcements in Japan has increased. However, many different problems remain concerning, the laboratory study of correspondence and the investigational new drug to English, too. It is crucial that clinical trial sponsors and medical institutions cooperate, closely in problem solving to conduct a trial while breaking off these problems. Source material making based on an ALCOA principle is required for the investigational promotion of efficiency and quality improvement.

Key words: Global Clinical Trial Study, Drug development, ALCOA

I. はじめに

以前は、治験依頼者が薬剤を開発する際、治験の実施環境が整備された海外で開発を先行させた後、遅れて日本国内で開発を行う手法が多用されていた。その結果、ドラッグ・ラグが発生し、世界中で使われている薬剤が日本国内では使用されていないという現象が起こってしまった¹⁾。国際共同治験は、ドラッグ・ラグの解消のためには重要な治験である。日本における国際共同治験の実施数は増加しているが、国際共同治験を円滑に進めるにはいくつかの課題がある。治験依頼者・実施医療機関とも言語への対

応、実施体制の整備、海外の規制等に対する具体的な対策の検討が必要である。日本での国際共同治験は近年増加しており、それを受け入れる医療機関の負担も徐々に大きくなってきている。

II. 国際共同治験とは

国際共同治験とは、1つの治験に複数の国や地域が参加し、共通の治験実施計画書に従って同時に実施する治験である。医薬品の開発状況をみると革新的医薬品等の開発が海外に先行して進められており、日本における開発が海外に遅れてしまい、その結果承認・販売時期に海外

虎の門病院分院 治験センター
〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

Clinical trial center, Toranomon Hospital Kajigaya
1-3-1 Kajigaya, Takatsu-ku Kawasaki-shi, Kanagawa
213-8587, Japan

との差が生じてしまうドラッグ・ラグ、デバイス・ラグが問題となっている。これらを解消するために、海外との同時承認申請を目標に国際共同治験が進められている。

Ⅲ. 日本の現状と課題

1998年に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(ICH-E5ガイドライン)が厚生省医薬安全局審査管理課(当時)から通知され、外国の臨床試験成績を日本の新薬承認申請に利用できるようになった。それ以前は上述のように日本での承認申請のための一連の国内臨床試験データ(薬物動態試験～第Ⅰ相比較試験)をそろえる必要があり、ドラッグ・ラグの一因となっていた。この通知により製薬会社は外国の臨床データを利用して承認申請が可能になったが、外国のデータと日本のデータの類似性を証明しその後の申請となるため、根本的なドラッグ・ラグの解消とはならなかった。

2007年「国際共同治験における基本的な考え方」が厚生労働省医薬食品局審査管理課より出され、日本が国際共同治験に参加する場合の基本的な考え方が示された。早期の国際共同治験に参加する意義も示されており、世界同時開発が本格的に開始されるようになった²⁾。

その後、日本国内の国際共同治験の数は近年

増加してきている(表1)。しかし、その多くは欧米主導であり、治験実施計画に日本の医療環境が考慮されることはなく、実際に治験を受託した医療機関が治験実施計画書を遵守するために現場の環境を調整しなければならないことが多い。そのため、国際共同治験が増加傾向といっても、治験全体からみるとまだ2割程度に止まっている³⁾。

実際に国際共同治験を利用して承認申請した医薬品は2010年までに15品目が承認されている。国際共同治験を実施しその臨床データを利用して世界同時申請した品目もある。今後も国際共同治験を利用した承認申請は増えていくと考えられる。

国際共同治験は、複数の国で同時に実施されるため、共通言語として英語が使用される。つまり、英語で作成された治験実施計画書を使用し、データ収集も英語で行なわれる。国際共同治験では英語を共通言語として用いるが、日本では英語の資料だけでは済まず、治験の届出には治験実施計画書や治験薬概要書の和訳の添付が要求される。また、実施医療機関においても、英語の治験実施計画書のみで治験を実施できるとは限らないため、その他必要な資料(手順書など)も和訳したものが必要となる。和訳の作業にはかなりの時間・労力がかかり治験開始が遅れる要因になっていると考えられる。必要最低限の資料の和訳にとどめる必要があるが、そ

表1 治験届からみた国際共同治験の推移(医薬品)

○ 治験計画届からみた国際共同治験の割合			
	① 届け出総数 (初回+n回)	② ①のうち 国際共同治験件数	③ 割合 (②/①)
平成19年度	508	38	7.5%
平成20年度	524	82	15.6%
平成21年度	560	113	20.2%
*がんの分野が多い			
○ 治験相談からみた国際共同治験の割合			
	① 治験相談実施件数	② ①のうち 国際共同治験件数	③ 割合 (②/①)
平成19年度	281	76	27.0%
平成20年度	338	94	27.8%
*平成16年4月から平成21年3月末までに実施された治験相談のうち、 国際共同治験に関する相談は合計240件			

のためには治験依頼者・実施医療機関ともに英語力を上げることが重要である。

IV. 施設での現状

虎の門病院では2007年から国際共同治験の受託を開始し、その数は年々増加している。受託開始後、いくつかの問題が起こりその都度解決してきた。しかし、新規治験を受託するたびに新しい課題が起こり、その解決の繰り返しである。以下に、当院で経験した問題点・対応策等について述べていく。

1) 国際電話回線等の整備

国内治験での被験者登録・割付はFAXで行うことが多いが、国際共同治験ではIVRS/IWRS^(注1)での登録等の実施や海外へのデータ送信のため、国際電話回線、及びデータ送信用アナログ国際回線の設置が必要である。治験コーディネーター室の電話回線・FAX回線を国際電話用に変更したが、格安国際電話を使用している場合は、その都度対応が必要である。

注1)電話またはインターネットを介してユーザーと対話応答するデータベースシステム⁴⁾

IVRS: interactive Voice Response System

IWRS: interactive Web Response System

ユーザーは、あらかじめ定められたフローに従って、電話又はWebを介して質問を受け、それに対してデータを入力する。入力されたデータはデータベースに自動収集され、規定されたアルゴリズムに従ってユーザーに指示が与えられる。

以下のような情報(例)を管理できる

- 被験者のスクリーニング(適/不適)情報
- 被験者への治験薬の割り当て(来院毎に違う薬剤番号が割り付けられる)
- 毎回の被験者の来院
- 登録被験者の治験完了又は中止の報告
- 投与群の緊急開示 等

2) 言語について

前述したとおり、治験実施計画書をはじめ被験者登録・症例報告書作成(EDC: ELECTRONIC DATA CAPTURING)・問い合わせ(DCF: DATA CLARIFICATION FORM)対応等、すべて英語となるため、英語力が求められる。しかし、英語の治験実施計画書のみでの治験実施は困難なことが多く、現状は治験依頼者が和訳した資料を参考に治験を実施している。また、症例報告書の記載も英語のため、併用薬や有害事象名を英訳する必要がある。辞書や英語の変換ソフトを利用することが多いが、今後も英語での対応が増えることが予想されるため、治験コーディネーター個々の英語力を上げる努力をしている。

3) 専用機器の使用

海外への心電図・肺機能検査のデータ送信のため、国際共同治験それぞれに、専用の心電計・スパイロメータを使用して測定し(写真1)、データをFAXやWEBで送信している。検査機器には、あらかじめ治験名や送信先の電話番号が登録されている。同じ種類の検査機器が治験毎に搬入されるため、検査部や治験コーディネーター室に何台もの同じ種類の検査機器(主に心電計)が置かれている状態である。また、心電計のなかには、電極を区別するための色分けが日本のものと異なっている場合もあり、電極を

表2 検体検査における問題点

● 検査キットが外国製のため、普段目にしたことのない採血管がある。
● 採血(採血管の採血する順番)・検体処理(採血後〇分以内に…、搬送温度、遠心条件)等の条件が細かく指定されている。
● 海外の測定機関へ直接検体を発送する。その場合、検体の梱包の細かい指定(冷凍・冷蔵・常温で梱包の違いがある)や時差を考慮した発送(海外の測定機関が休日だと受付しない場合がある)が必要となってくる。
● 国内未承認の採血管が含まれている。(日本では使用できない)



写真1



写真3



写真2



写真4

間違えないようにカラーテープを巻きつけて対応した治験もある（写真2）。

検査担当の臨床検査技師は、指定された検査機器のトレーニングが必要であり、それにある程度の時間を割いてもらうこともある。また、被験者の検査のたびにキャリブレーションが規定されている場合もあり、通常診療の検査の合間で実施してもらうため、被験者の来院日・来院時間を治験コーディネーターと担当の臨床検査技師で密に調整している。

4) 検体検査について

国際共同治験は、殆どが海外の測定機関での測定となるため、(表2)のような問題が起こるようになった。

治験毎に指定の検査キット（写真3）（写真4）を使用するが、採血条件・検体処理の条件などが細かく指定されてくることが多く、さらに、直接海外に検体を発送するため、梱包作業



写真5

に手間がかかるなど検査室への負担がかかるようになった（写真5）。

しかも、検査手順書や発送用伝票も全て英語であり、採血管の本数が多く処理も複雑である。そのままでは検査室で検体処理の際に間違いが

起りやすいため、当院では、必要な条件を盛り込んだ治験集中測定検査指示書（以下、検査指示書）を使用している（図1）。治験ごとに異なる検査キットの使用は、院内での検体採取の際にチェックが煩雑になり、採取ミスが発生し易いなどの問題があったため、それを防ぐことを目的に以前から院内で書式を統一した検査指示書使用していた。この検査指示書は必要な手順・条件を全て盛り込み、検査キットが治験毎に違っていても採血者・検体処理担当者が間違えずに処理できるように工夫した書式である。国際共同治験では国内治験以上に条件が指定されているため、検査指示書の記載が非常に役に立っている。例えば、採血の順番が決められて

いる場合は検査指示書に採血の順番通りに採血管を上から下に列記し、採血量や搬送条件がひと目でわかるように作成している。検体処理においても、検体処理までの時間・遠心条件・必要検体量・保存温度が分かりやすく検査指示書に記載されている。

当院では、検査指示書の他に、電子カルテ内のオーダーリングシステムに治験の規定来院ごとの検査内容をセット登録し、治験のオーダー入力・採取ラベル出力をすることで院内検査とほぼ同様に検体採取を実施できるようにしている。

国際共同治験では、検体の保管用冷蔵庫・冷凍庫の温度管理記録の提示が要求されているが、国内治験においても2012年4月のGCP運用通知改

治験集中測定検査指示書 H							
会社名 : ○○○株式会社							
治験薬コード: AAAAAA/BBBBBB/XXXXXX							
IDカード	エンボス印						
Subject No: _____							
治験課題名: ジェノタイプ1のC型慢性肝炎未治療患者を対象とした.....と..... 及びAAAAAA又はBBBBBBの3剤併用療法における 安全性及び有効性を△△△△と比較する後期第2相ランダム化試験							
採血ポイント: レ点チェックしてください							
WEEK 2	WEEK 8	注意! 必ず記入して下さい 採血日時刻 ____ 時 ____ 分					
検査委託先: ICON							
総採血量: 32.5 ml							
容器	検体種	採血量 (ml)	運搬 (°C)	検体量 (ml)	保存 (°C)	測定項目	備考
BD白色	血漿	4.5	室温	1.0×2	-20	凝固	2000gで10分遠心 ヌンクチューブ2本に分注
BD赤	血清	4	室温	1.0×2	-20	免疫	2000gで10分遠心、 専用容器(橙)2本に分注
BD赤	血清	4	室温	1.0×2	-20	薬物動態検査	2000gで10分遠心、 専用容器(橙)2本に分注
BD4黄	血清	4	室温	1.5*	-20	HCV RNA	1300gで10分遠心 ヌンクチューブに分注
BD5黄	血清	5	室温	1.0×2	4	生化学、T4、TSH	1300gで10分遠心 専用容器(赤)2本に分注
BD3紫	全血	3	室温	-	4	血算、血液像	標本2枚作成
BD4紫	血漿	4	氷冷	1.0×2	-70	HCV 変異	採血後15分以内に 1300g(4°C)で10分遠心、 専用容器(橙)2本に分注
BD4紫	血漿	4	氷冷	1.0	-20	薬物動態検査	採血後60分以内に 1300g(4°C)で10分遠心、 専用容器(橙)に分注
* HCV RNA検査は必ず1.5ml分注すること							
許容範囲 ____ / ____ ~ ____ / ____							

図1 治験集中測定検査指示書

訂により、温度管理記録の確認が必要となった。

5) 治験薬について

日本では多くの錠剤はPTPシートで包装されているが、海外ではボトル包装（プラスチックボトル）が多く、さらにチャイルドロック式（子供が簡単に開けられないように、ふたを手のひらで押さえながら回して開封する）となっている。国際共同治験では治験薬も世界共通なため、ボトル包装の取り扱いに戸惑うことが多かった。ボトル内の錠数が把握しにくく残薬確認が容易ではないため、被験者日誌をきちんと記入してもらうように工夫し、治験薬の初回処方時（投与開始時）には、必ずチャイルドロックの開け方を被験者に指導し実際にその場で開けてもらうようにしている。また、ボトルは英語表記のラベルが貼付されているが、用法用量は記載がないことが多い。被験者の内服間違いを防止するためにボトルにラベルを作成したものを目立つように貼付し、更に被験者に説明用紙（治験コーディネーター作成）を用いた口頭説明で注意を促している。

また、治験薬の管理条件（温度管理）が厳しく、ある治験薬は15℃～25℃での管理が要求されるため、恒温槽で温度管理し温度記録の提示を求められる。国内治験の治験薬温度管理についても、2012年4月のGCP運用通知改訂により、温度管理記録の確認が必要となった。

6) 放射線画像検査（CT、MRI）について

放射線画像検査が規定されている治験は殆どの場合、CT/MRIの撮像条件が指定されており、院内で実施している条件とは違って来る。そのため、治験開始前にテスト用の画像データが必要となり、そのテスト画像（CD-R）を海外の指定機関に送付している。

中には、被験者の画像データを撮像から24時間以内に発送することが規定されている治験があり、そのために撮像したらすぐにCD-Rにコピー撮像当日中（或いは翌日）に海外発送を行っている。WEB回線で画像データを送信する場合もあり、指定されたフォーマットでCD-Rに画像データをコピーした後にデータ送信している。

心電計や採血管の中には、日本未承認のものが指定されていることがあり、そのままでは日

本国内で治験が実施できなくなるおそれがある。このため、治験依頼者は治験実施計画書の変更（日本仕様）を必要とされる場合がある。

V. ALCOA原則について

2011年6月に、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会のタスクフォース1により、医療機関における原資料の品質管理について示されている⁵⁾。

海外においては、原資料の質に関して一定の基準が知られている。FDAのGuidance for Industry "Computerized Systems Used in Clinical Investigations"の中で、原資料（紙、電子等、媒体に係わらず）に求める5つの基本要素を挙げており、それらの頭文字をとって一般的に「ALCOA（アルコア）原則」と呼ばれている。

- Attributable（帰属/責任の所在が明確である）
 - Legible（判読/理解できる）
 - Contemporaneous（同時である）
 - Original（原本である）
 - Accurate（正確である）
- さらに、EMAは、これらALCOAに加えて以下の基本要素も求めている。
- Complete（完結している）
 - Consistent（矛盾がない）
 - Enduring（永続的である）
 - Available when needed（必要時に取り出せる）

これらの用語は、日本では見慣れないが、原資料を適切かつ正確に記載し、記録から時間がたっても正しく内容をトレースするためには、ALCOA（もしくはALCOACCEA）の考え方の普及が必要であると示されている（図2）⁶⁾。

- 1) Attributable（帰属/責任の所在が明確である）
実施者・記録者を特定する。原資料作成時、記載者が署名及び日付を記載する。記録者が複数のときは、誰がどの部分を記録したか明確にする。
データ修正時、修正者が署名及び日付、必要なら修正理由を記載する。データ修正時は元の記載がわかるように（二重線等で）修正する。
- 2) Legible（判読/理解できる）

誰でも読める字で記録する。

3) Contemporaneous (同時である)

遅滞なく記録を残すこと。リアルタイムに確認し評価する。治験で必要となる医学的判断(既往歴、合併症、有害事象など)、臨床検査・心電図検査の評価などをリアルタイムに確認する。評価することで被験者の安全性が確保される。記録が遅れるほどデータの信頼性が低下する。

4) Original (原本である)

データや評価結果が最初に記録された資料が

原本(ICH-GCPにおける原資料の定義は"Original"の記録)。たとえ、メモであっても最初に記録したら原資料。転記は間違いや矛盾のもとになるため、転記や清書はしない。

原資料は、症例報告書の記録に必要なデータだけではない。個々の症例の経過再現に必要な情報全てである。

5) Accurate (正確である)/Complete (完結している)

記載されたデータが正確かつ完結している。



原資料に求められること

Investigatorの責務 (ICH-GCP 4.9.2)

- 原資料と矛盾のないICRFの作成
- 原資料と矛盾がある場合は説明が必要

モニターの責務 (ICH-GCP 5.18.4)

- 実施医療機関において正確かつ完全な原資料が作成されていることを確認

試験中に起こった全ての事実・結果・判断について、医療機関で説明が必要

モニターの記録ではなく
医療機関で被験者の経過が追える記録(原資料)が必要

- ✓ 責任医師やCRCが不在でも第三者がみて経緯がわかるか?
- ✓ 被験者の資格性に疑義がある場合、問題ないと判断した根拠が記載されているか? (医師の判断、依頼者に確認した内容など)
- ✓ 手順を逸脱したことが原資料から読み取れるか?
- ✓ 誰でも同じICRFが作成できる原資料か?

⇒ FDA/EMA inspectionも同様の視点で実施される

4



信頼性の高い原資料 (ALCOA (CCEA))

原資料に求められる要件

FDA: ALCOA

- Attributable: 帰属/責任の所在が明確である
- Legible: 判読/理解できる
- Contemporaneous: 同時である
- Original: 原本である
- Accurate: 正確である

日本では、
Attributable,
Contemporaneous,
Original,
Consistent
が弱い

Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, May 2007(FDA)

EMA: ALCOA (CCEA)

- Complete: 完結している
- Consistent: 矛盾がない
- Enduring: 永続的である
- Available when needed: 必要時に取り出せる

EMA/INS/GCP/454280/2010 GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)

5

*FDA: Food and Drug Administration (アメリカ食品医薬品局)

*EMA: European Medicines Agency (欧州医薬品審査庁)

*EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (欧州製薬団体連合会)

図2 原資料の考え方

6) Consistent (矛盾がない)

原資料(問)に矛盾・紛らわしい記録がないこと。例えば、被験者日誌とカルテの記載の表現が違う場合は、問診の内容等について経過がわかるように原資料(カルテ)に記録する。

原資料と症例報告書の内容に矛盾がないこと。症例報告書中の原資料に基づくデータは、原資料と矛盾しないこと。なんらかの矛盾が有る場合は、その理由を説明する記録を医療機関側で作成すること。

7) Enduring (永続的である)

消えない記録。鉛筆は使わずに、ボールペンを用いて記録する。感熱紙等、長期保管できない資料はコピーして保管。メモ等も廃棄せずに保管する。

8) Available when needed (必要時に取り出せる)

実施調査など、試験終了後でも原資料の閲覧の必要があるため、試験終了後でも適切な保管が必要である。

以前より国際共同治験では、原資料はこの考え方に基づいて作成するように要求されてきたが、国際共同治験受託開始当初は、それまで国内治験では原資料にこのような品質を求められることがなかったため、多くの医療機関では原資料の作成から運用の見直しが必要になった。しかし、一定の基準がなく、治験依頼者・医療機関とも試行錯誤を繰り返しながら運用し、治験を遂行していた。上記のように日本製薬工業協会やEFPIA臨床部会で統一された考え方が示されたことで、国際共同治験だけではなく、国内治験においてもALCOA原則に基づいた原資料の作成が求められるようになってきた。原資料の品質管理を適切に行うことで、品質を確保しながら医療機関での治験のデータ収集が効率化でき、治験全体での効率化に繋がると考えられる。

最近、多くの医療機関ではALCOA原則を基に

原資料作成についての運用を検討しており、依頼者提供のワークシート・カルテシールの活用、電子カルテでのテンプレート作成などさまざまな方法が検討されている。

VI. まとめ

ドラッグ・ラグ解消のため、国際共同治験が進められ、日本国内の国際共同治験の数は年々増加してきた。国際共同治験では、院内設備の整備・専用の検査機器・検体検査の海外発送・治験薬の違いなど、国内治験とは異なる内容が多い。また、ALCOA原則に基づく原資料作成が求められるようになり、医療機関側の負担が増加した。しかし、治験全体の効率化を図るため、国内治験も国際共同治験と同様の品質が要求されるようになった。治験を円滑に遂行し、スピードアップを図るために、治験の精度の向上・データの品質を確保し、効率よく実施していかなくてはならない。

参考文献

- 1) 日本臨床薬理学会: 日本臨床薬理学会認定CRCのための研修ガイドライン準拠, CRCテキストブック, 第2版
- 2) 宮田雅代: 日本における国際共同治験の現状. 日薬理誌, 139: 22-25, 2012.
- 3) 後澤乃扶子: 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに基づく現状と課題. 保険医療科学, 10(1): 3-7, 2011.
- 4) 国際共同試験ポケット資料集, 2012年版
- 5) 日本製薬工業協会, 医薬品評価委員会, 臨床評価部会 [タスクフォース1]: 治験の効率的実施を目指した医療機関での品質管理—治験依頼者の視点から—, 2011年6月
http://www.jpma.or.jp/about/board/evaluation/allotment/chicken_hinshitsu.html
- 6) EFPIA臨床部会: 「原資料」に求められるものALCOAの原則