

日本がグローバル試験から排除される日

～最悪のシナリオを回避するための意識・行動改革～

日時：2018年9月17日（月・祝） 12：00～13：00

会場：第2会場（富山国際会議場 2F 多目的会議室）

演題：日本がグローバル試験から排除される日

～最悪のシナリオを回避するための意識・行動改革～

座長：亀尾 祐子（欧州製薬団体連合会 臨床部会、アストラゼネカ株式会社）

座長：内田 真一郎（米国研究製薬工業協会 臨床部会、アッヴィ合同会社）

共催：PhRMA/EFPIA JAPAN

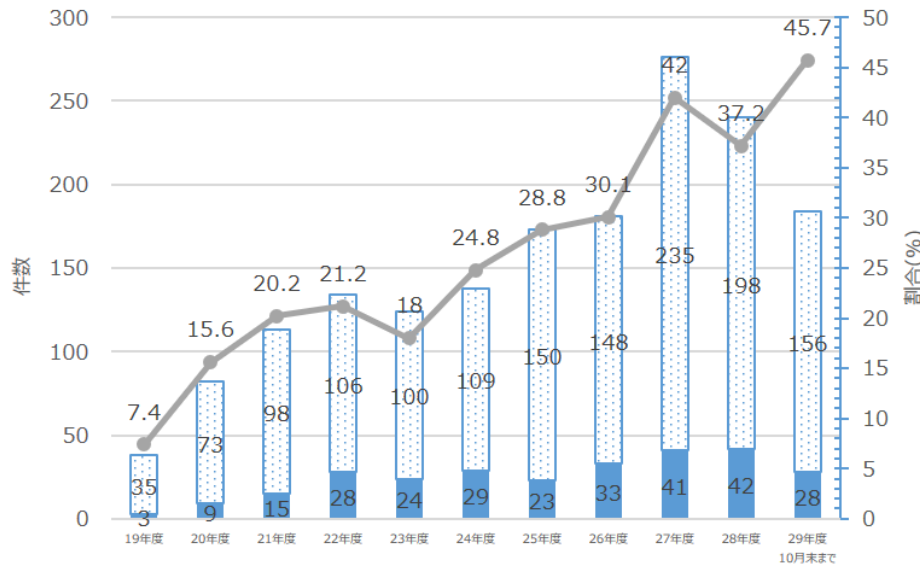
| |
|--|
| 1. データから見えてくる日本の治験の現状 岸 英弘（アッヴィ合同会社） |
| 2. 日本がグローバル試験に選ばれ続けるために ～ We can change ! ～ 中島 史雄（MSD株式会社） |
| 3. パネルディスカッション 稲吉 美由紀（国立成育医療センター） 吉岡 まみ（東京都健康長寿医療センター） |

データから見えてくる日本の治験の現状

アッヴィ合同会社
岸 英弘

第18回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議2018 in 富山
本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

国際共同治験に係る治験計画届件数の推移

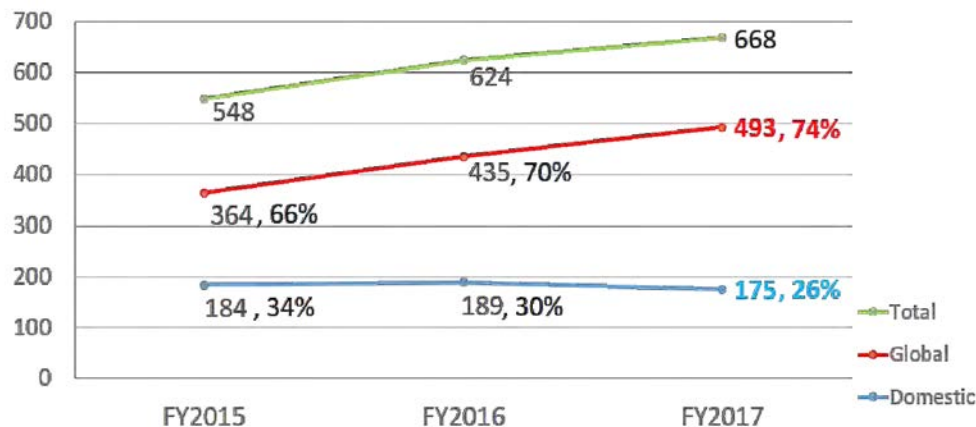


- 初回治験計画届件数のうち国際共同治験関の件数
- n回治験計画届件数のうち国際共同治験の件数
- 治験計画届出件数全数（初回 + n回）に占める国際共同治験に係る届出の割合(%)

1998年に発出した
GCPを皮切りに、
日本は国内開発
↓
グローバル戦略へ移行

引用：
平成29年度のこれまでの事業実績と今後の取組みについて
(<https://www.pmda.go.jp/files/000222042.pdf>),
平成28年度GCP研修会 医薬品等の審査及び治験に関する 最近の動向について
(<https://www.pmda.go.jp/files/000216394.pdf>)

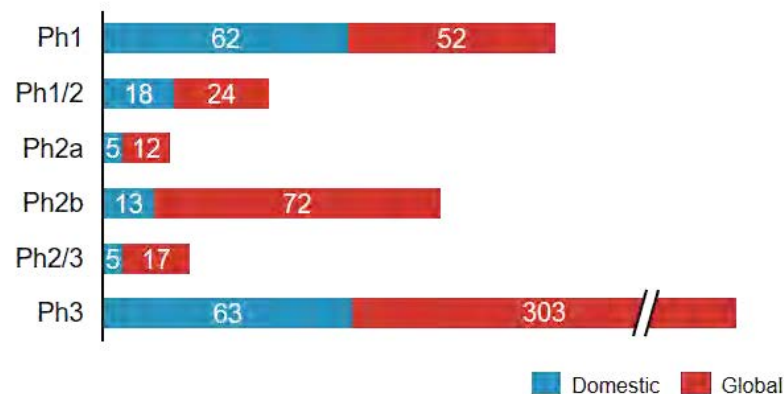
PhRMA・EFPIAによって行われた 治験件数(2015年~2017年)



2015年~2017年にかけて

- ・ 治験数は増加している
- ・ グローバル試験とローカル試験の比率は3:1まで拡大

各フェーズにおけるローカル、グローバル試験 の割合 (FY2017)



後期臨床試験（特にPhase 3）では
80%以上がグローバル試験

【変化】

1. 旧GCP → 新GCP

2. EDCの導入

- 紙 → 電子
- 日本語 → 英語

3. Regulationの変化

- ICH-E5
- 国際共同治験に関する基本的考え方

【成果】

- グローバル試験への参加により世界同時開発の時代へ

→ ドラッグラグの解消

1. 新薬創出加算見直し

- 日本における新薬開発の抑制リスク

2. ICH-E17のリリース

- 日本における治験数、症例数の抑制

3. 治験業務の電子化

- eTMF(必須文書電子化) ,ePRO, eICF

4. Risk Based Monitoring

5. 急速に治験パフォーマンスが向上している諸外国との比較


これまで以上に
変化のスピード
に適應していく
必要がある

臨床試験データを元にあらゆる治験パフォーマンスが可視化され、即座に**施設、国、地域間**で誰もが比較・評価できる

1. Quality

2. Speed

3. Cost



治験パフォーマンスによって、
今後のグローバル試験へ参加する
施設、国、地域が検討・決定
(医薬品市場の大きさだけでない)

<日本の危機>

- グローバル試験における日本の相対的な治験パフォーマンスの位置付けの低下
- グローバルは治験パフォーマンスの高い施設、国、地域を優先的に選択

<最悪のシナリオ>

新薬開発においては、治験パフォーマンスを示し続けることができない施設、国、地域は、グローバル試験に参加できなくなる

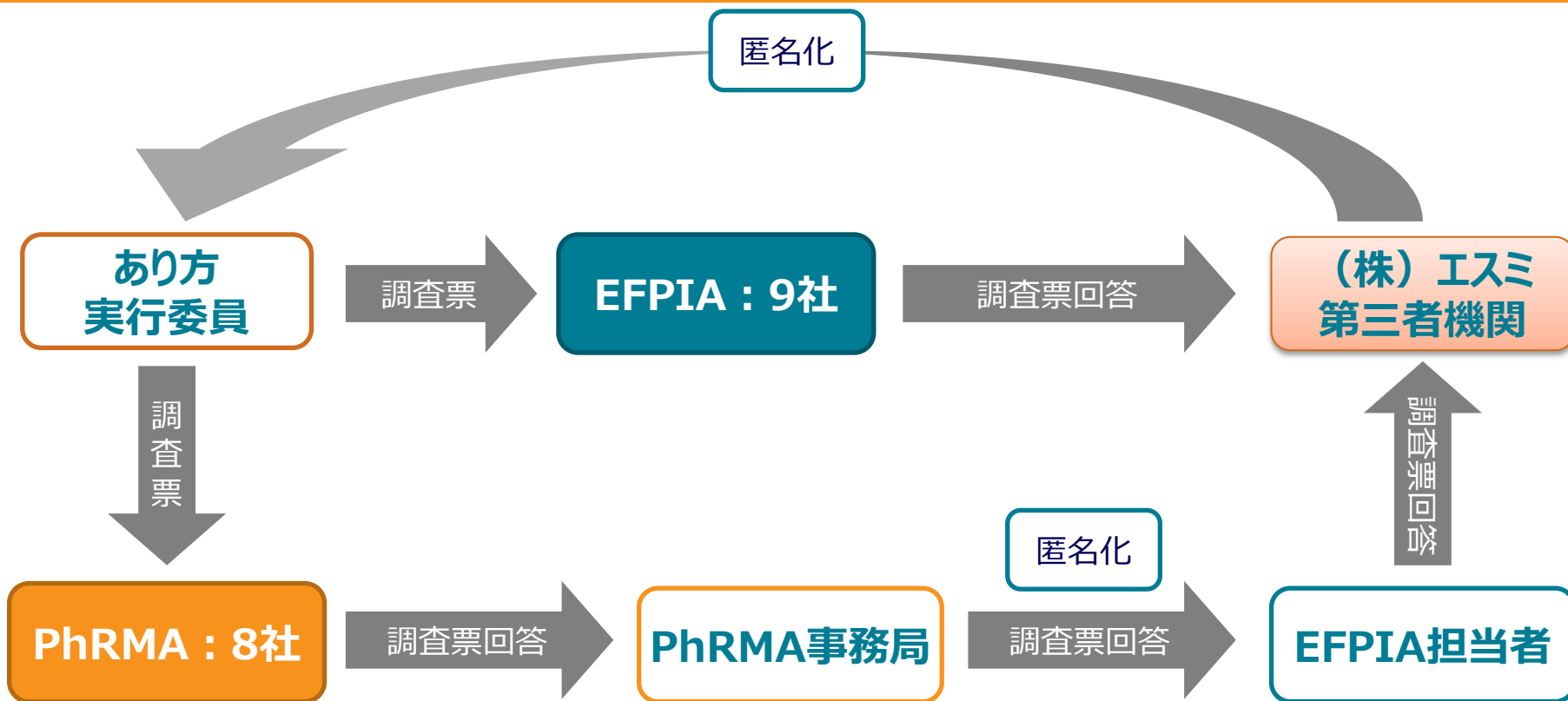
| EFPIA (合計15社) | PhRMA (合計10社) |
|-----------------------------|-------------------------|
| アクテリオン ファーマシューティカルズジャパン株式会社 | アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社 |
| アストラゼネカ株式会社 | アッヴィ合同会社 |
| バイエル薬品株式会社 | MSD株式会社 |
| 中外製薬株式会社 | セルジーン株式会社 |
| CSLベーリング株式会社 | 日本イーライリリー株式会社 |
| フェリング・ファーマ株式会社 | バイオジェン・ジャパン株式会社 |
| グラクソ・スミスクライン株式会社 | ファイザー株式会社 |
| ヤンセン ファーマ株式会社 | ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 |
| ルンドベック・ジャパン株式会社 | ムンディファーマ株式会社 |
| メルクセロノ株式会社 | ヤンセンファーマ株式会社 |
| 日本セルヴィエ株式会社 | |
| 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | |
| ノバルティス ファーマ株式会社 | |
| ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 | |
| サノフィ株式会社 | |
| ユーシービー・ジャパン株式会社 | |

<対象企業>

- PhRMA/EFPIA Japan 臨床部会加盟企業 (25社)

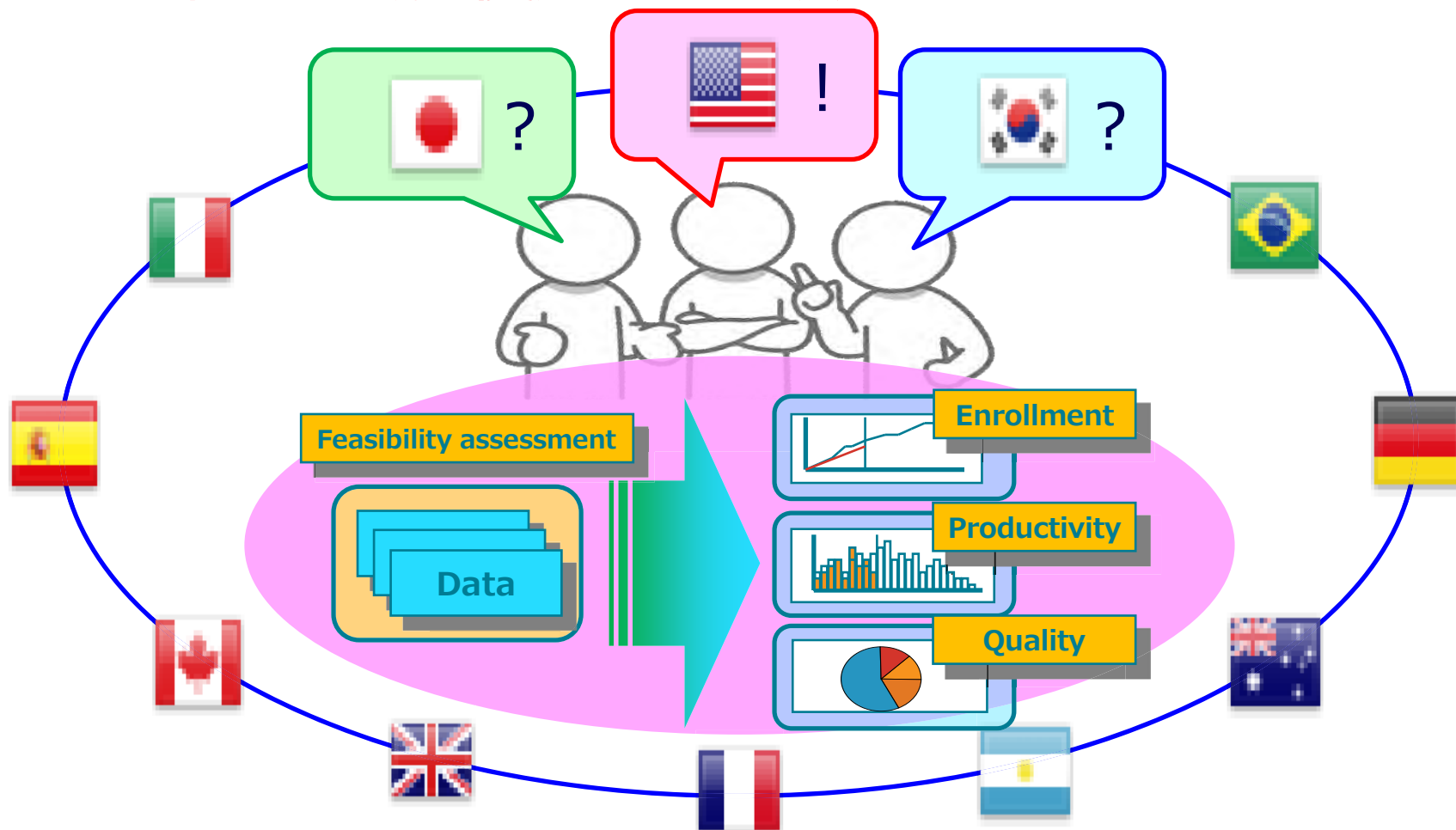
<対象試験>

- 2017年中にDBL (データベースロック) を実施した日本が参加している全てのグローバル試験 (合計91試験)



- ✓ 各企業からのデータは第三者機関を介して匿名化されている
- ✓ 以降紹介するスライドは収集したデータを解析した結果である
- ✓ 各データ毎に対象試験数が異なっている

- グローバル試験では、治験実施国の決定に様々なデータや調査結果を基に多角的視点から**治験パフォーマンスの高い国、地域を優先的に選択している**

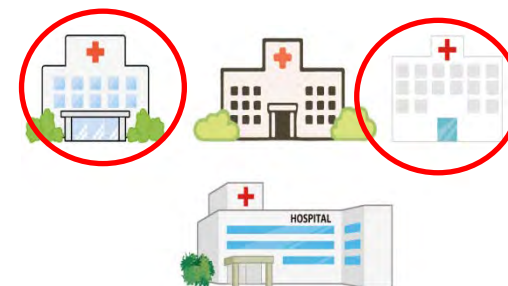


Global Company
PhRMA、EFPIA

どの国で治験をやるか？



どの国で



どの施設で

- ✓ 各企業とも共通のポイントで参加予定国を評価している
- ✓ 「日本」が参加国に選ばれなければ、日本の施設は治験に参加できない
- ✓ **グローバルから評価・選ばれる「国」**になる必要がある



<グローバルから選ばれる国、施設>

- Quality、Speed、Costのバランスを勘案した治験パフォーマンスの高い国、施設

→ **日本は治験参加国としてどう評価されているのか？**

QUALITY

なぜ重要か

- 治験のQualityを評価するポイント
- 依頼者は主にEDCのデータを通じて、被験者の状況を把握・評価している

早く入力することで

- 被験者の安全性シグナルをすぐに把握できる
- 被験者の不利益になることを未然に防ぐことができる
- データの信頼性を確保できる

だから

- 各企業はEDC入力、Query回答期限を設定している

Investigator

Sponsor

eCRF Data entry within 5 working days (WD)

System queries fire directly on incorrect data



Data reviewed



Queries submitted within 3-5 WD



Correct or verify data

Queries responded within *5 WD

Corrections & Verifications reviewed within 3-5 WD

<被験者を保護する安全対策>

- 安全性情報の収集、タイムリーな評価
- プロトコールやICF Templateの改訂
- 規制当局、施設、被験者への速やかな伝達

Investigator

Sponsor

eCRF Data entry within 5 working days (WD)

System queries for

- ・併用薬
→ 併用禁止薬の使用をタイムリーに把握し
被験者の安全性を確保
- ・合併症
→ 選択・除外基準違反の早期発見



Queries

Correct or
verify data

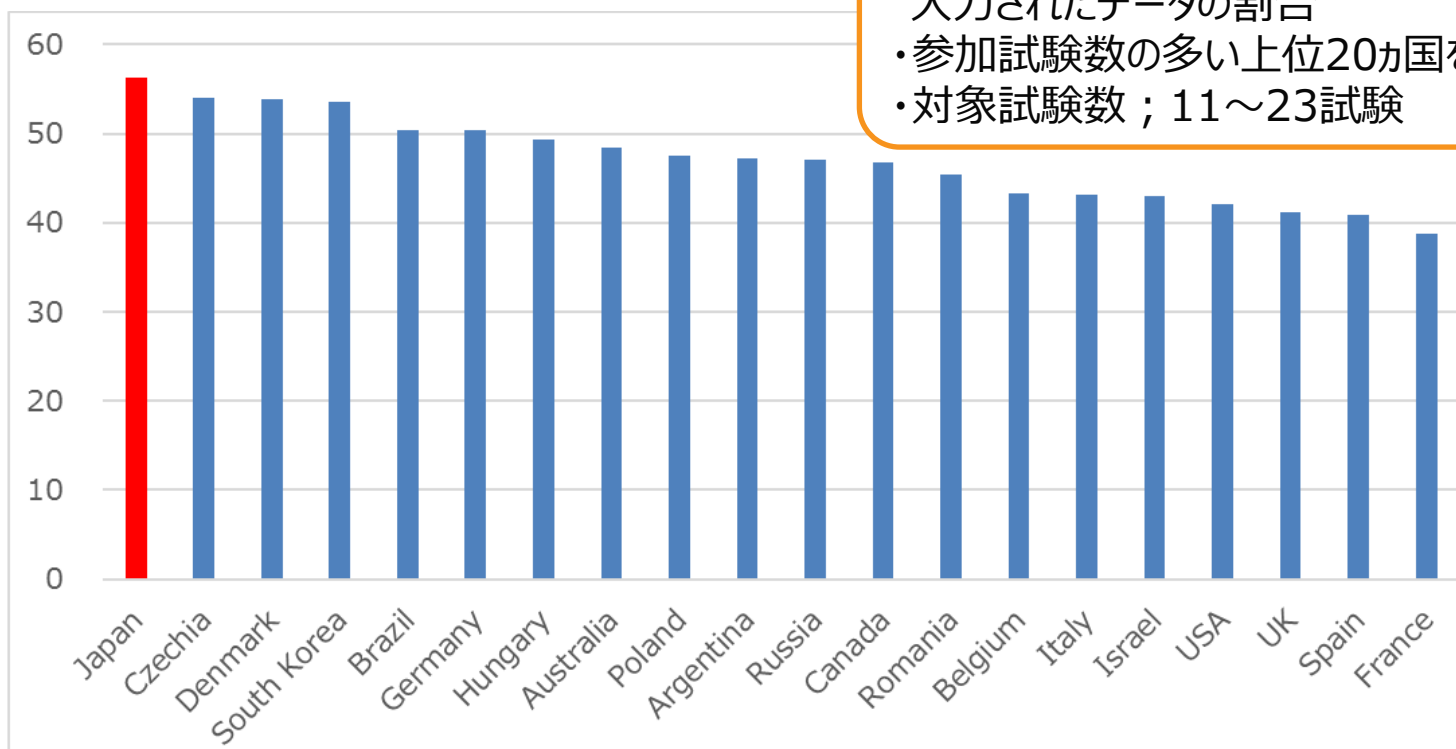
Queries responded within *5 WD

Corrections &
Verifications
reviewed
within 3-5
WD

<被験者を保護する安全対策>

- ・ 安全性情報の収集、タイムリーな評価
- ・ プロトコールやICF Templateの改訂
- ・ 規制当局、施設、被験者への速やかな伝達

期限内に入力されたデータの割合



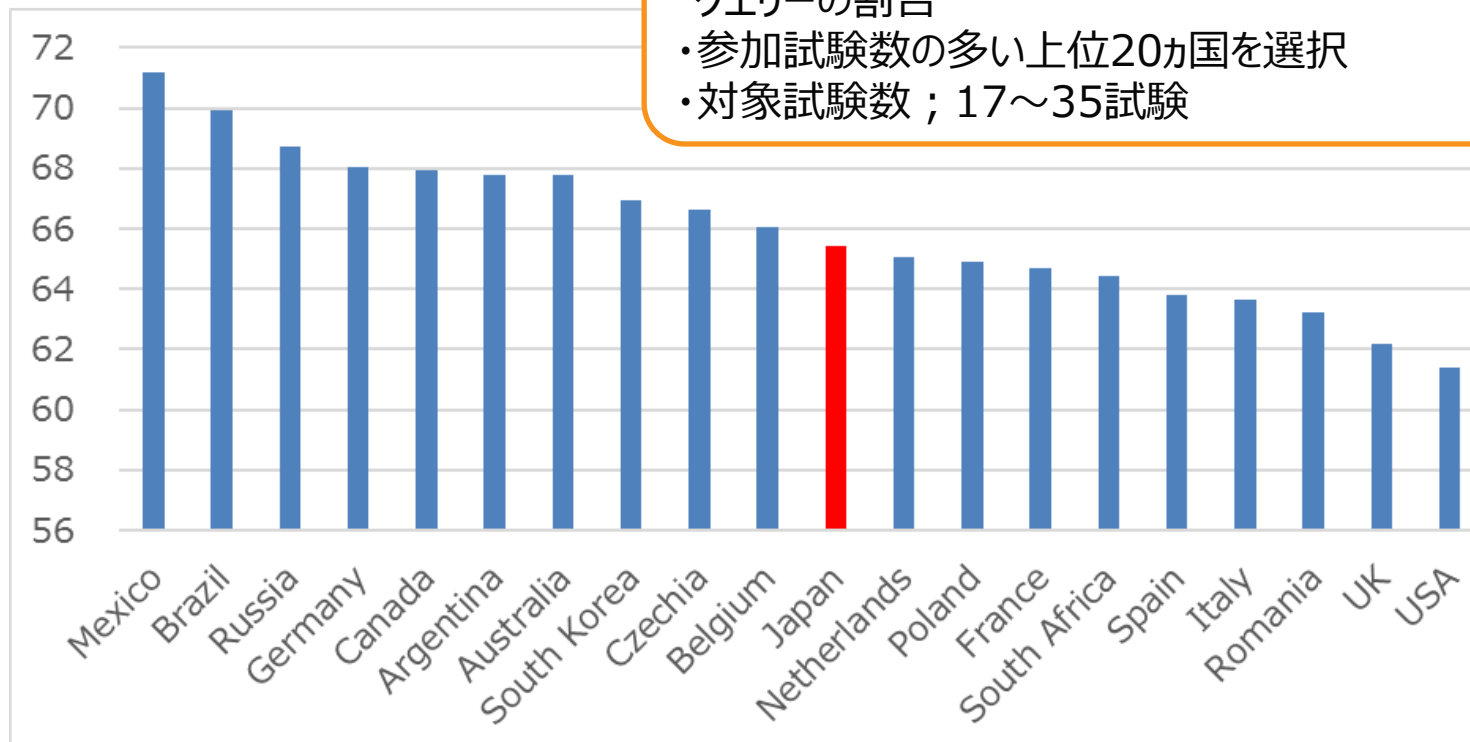
- 5日以内（もしくは各社規定の期限内）に入力されたデータの割合
- 参加試験数の多い上位20カ国を選択
- 対象試験数；11～23試験

<Fact>

- EDC入力コンプライアンスは他国と比べて良い
- 企業が定める期限内に入力できたデータは60%未満

期限内に回答された
クエリーの割合

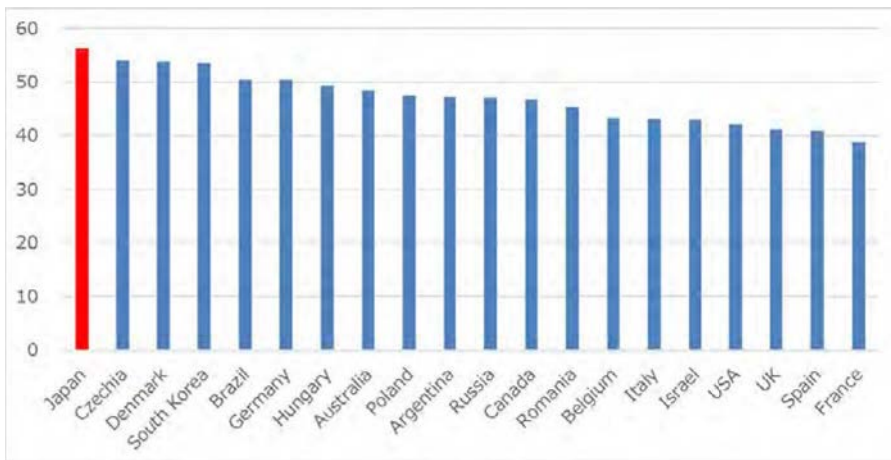
- ・5日以内（もしくは各社規定の期限内）に回答されたクエリーの割合
- ・参加試験数の多い上位20カ国を選択
- ・対象試験数；17～35試験



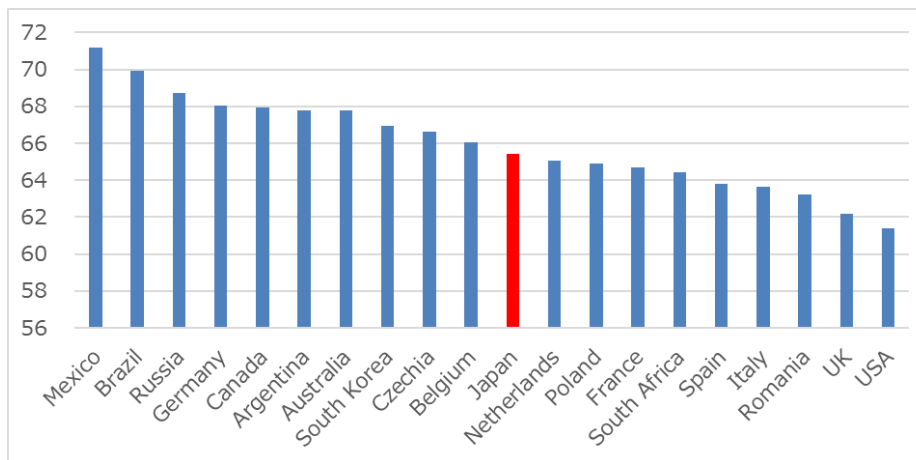
<Fact>

- ・ Query回答コンプライアンスは他国と比べて中間程度
- ・ 期限内に回答された割合は60%を超えている

EDC入力コンプライアンス



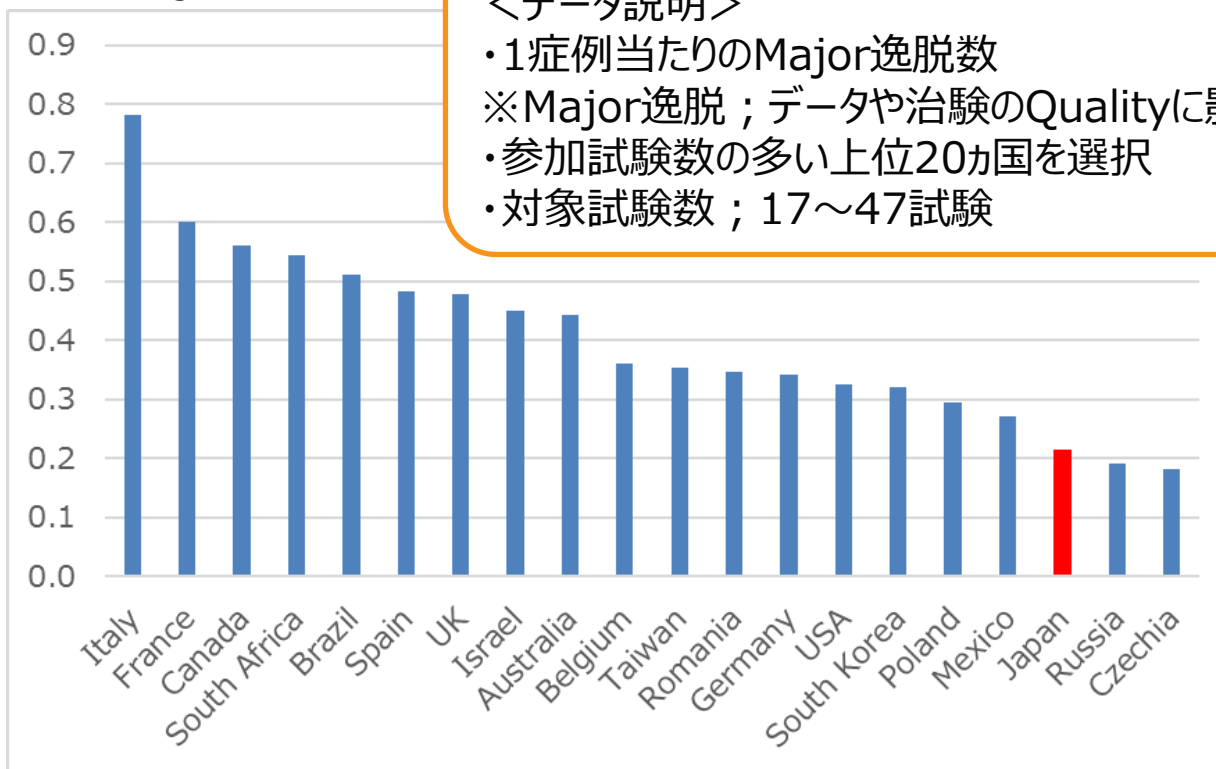
Query回答コンプライアンス



<Key message>

- EDC入力・Query対応についてはまだ**改善の余地はあるが**、グローバルに対して**良い印象を与えるポイント**になる
- 数年前から**意識して取り組んだ成果**が出ている

1例あたりのMajor逸脱数



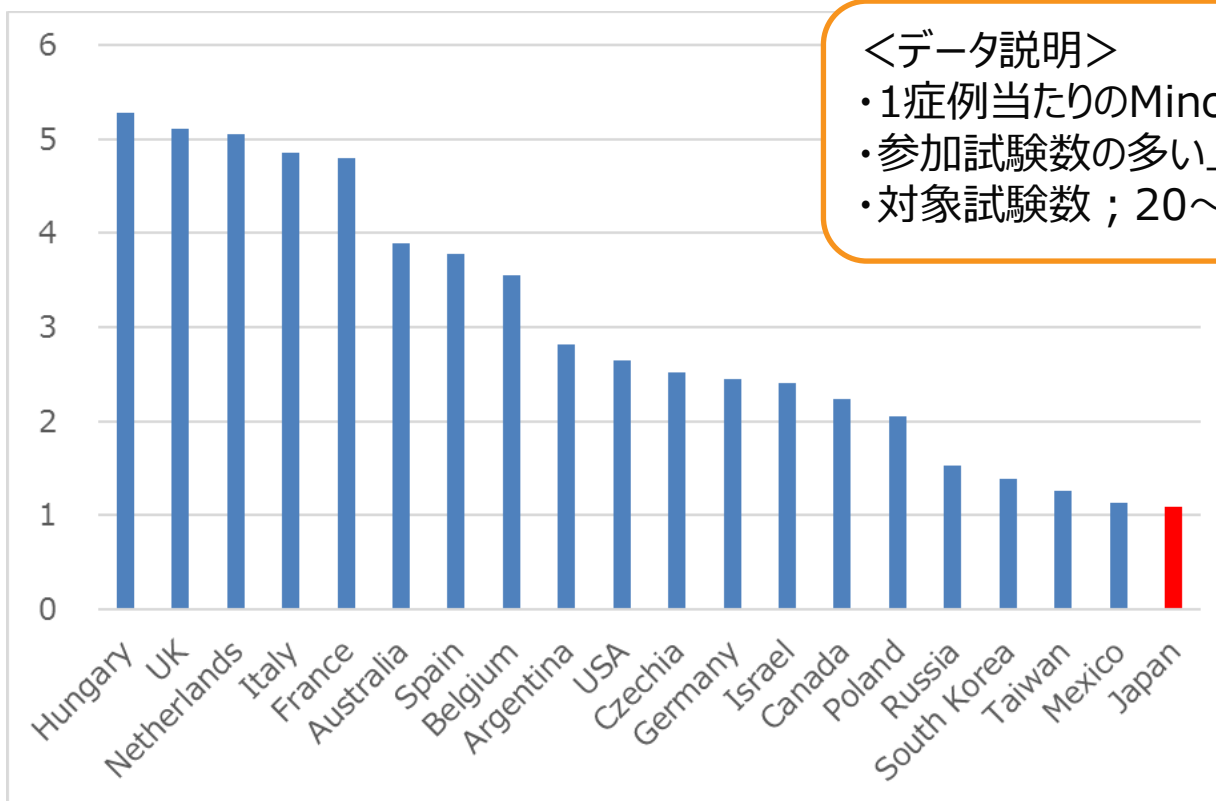
<データ説明>

- 1症例当たりのMajor逸脱数
- ※ Major逸脱；データや治験のQualityに影響を与える逸脱
- 参加試験数の多い上位20カ国を選択
- 対象試験数；17～47試験

<Fact>

- 他国と比べて少ないが、**被験者5例に対して1件以上の重大な（治験のQualityに影響を与える）逸脱が発生している**

1例あたりのMinor逸脱数



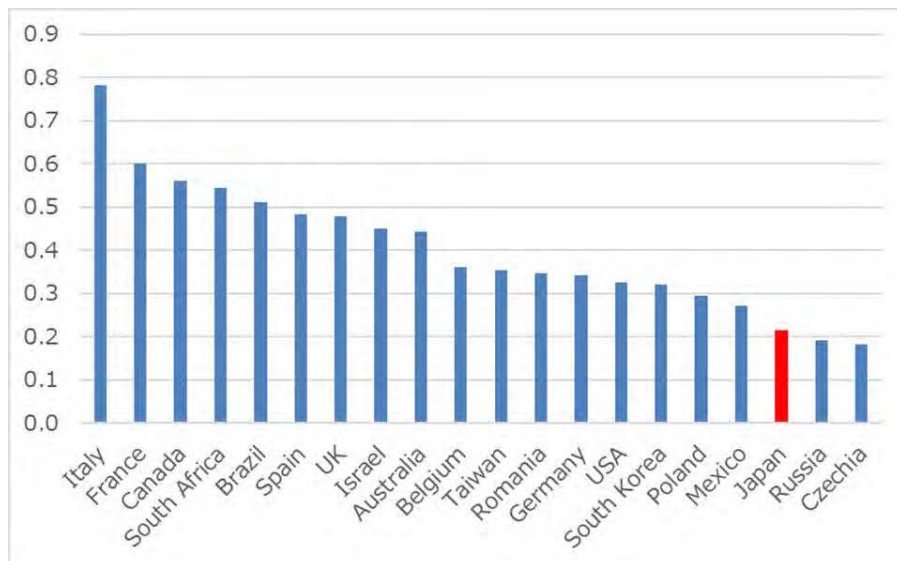
<データ説明>

- 1症例当たりのMinor逸脱数
- 参加試験数の多い上位20カ国を選択
- 対象試験数；20～59試験

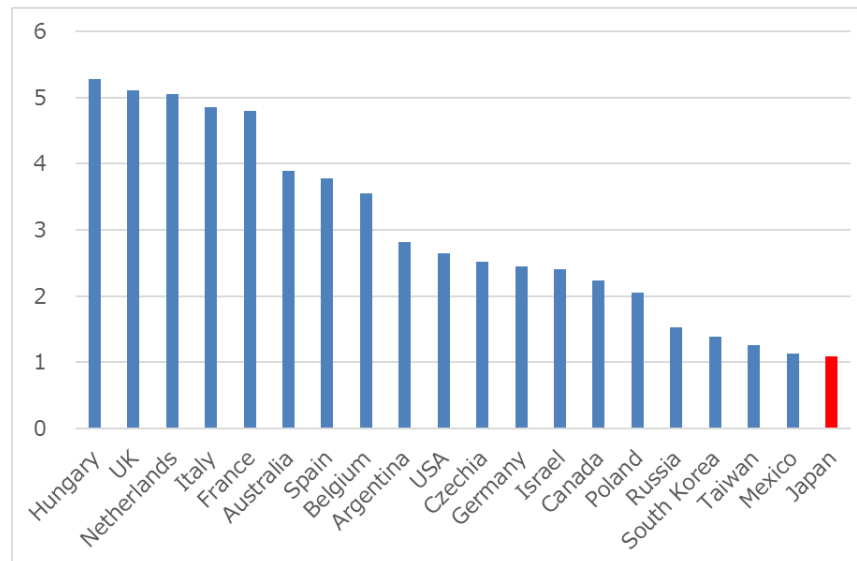
<Fact>

- Majorと同様、Minorな逸脱も他国と比べて少ない

1例当たりのMajor逸脱数



1例当たりのMinor逸脱数

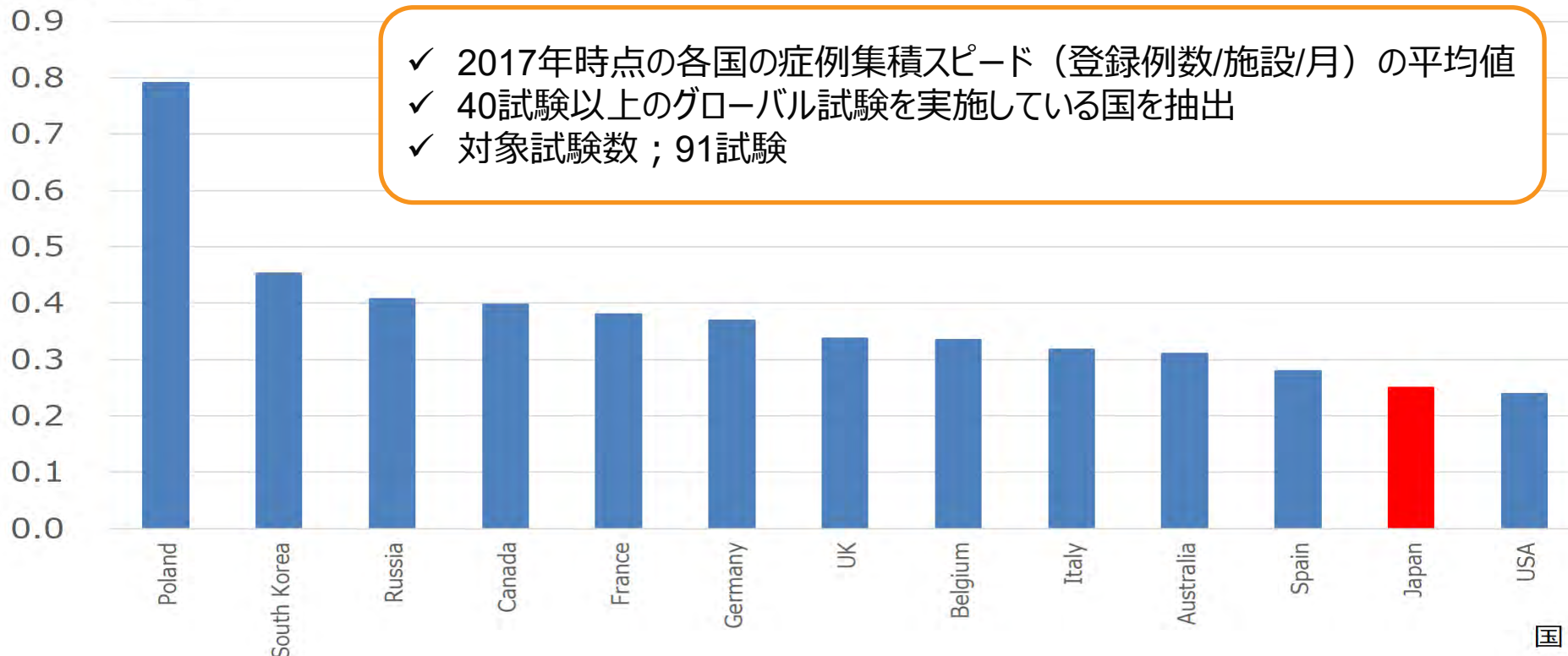


<Key message>

- Major/Minorに関わらず、逸脱を防ぐために注意深く治験が実施されていると示唆される

SPEED

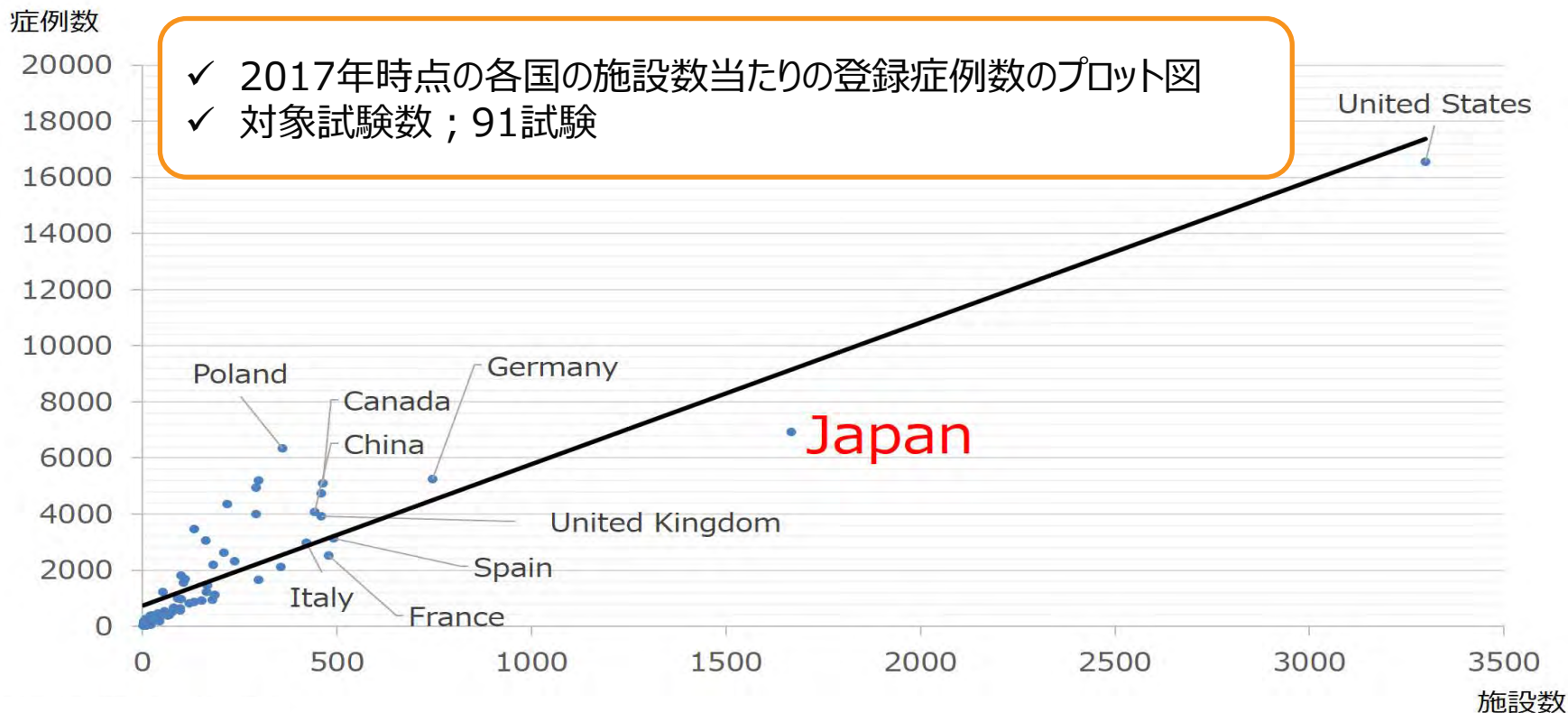
登録数/施設/月



- ✓ 2017年時点の各国の症例集積スピード（登録例数/施設/月）の平均値
- ✓ 40試験以上のグローバル試験を実施している国を抽出
- ✓ 対象試験数；91試験

<Fact>

- 日本の症例集積スピードは、他国と比べて低い

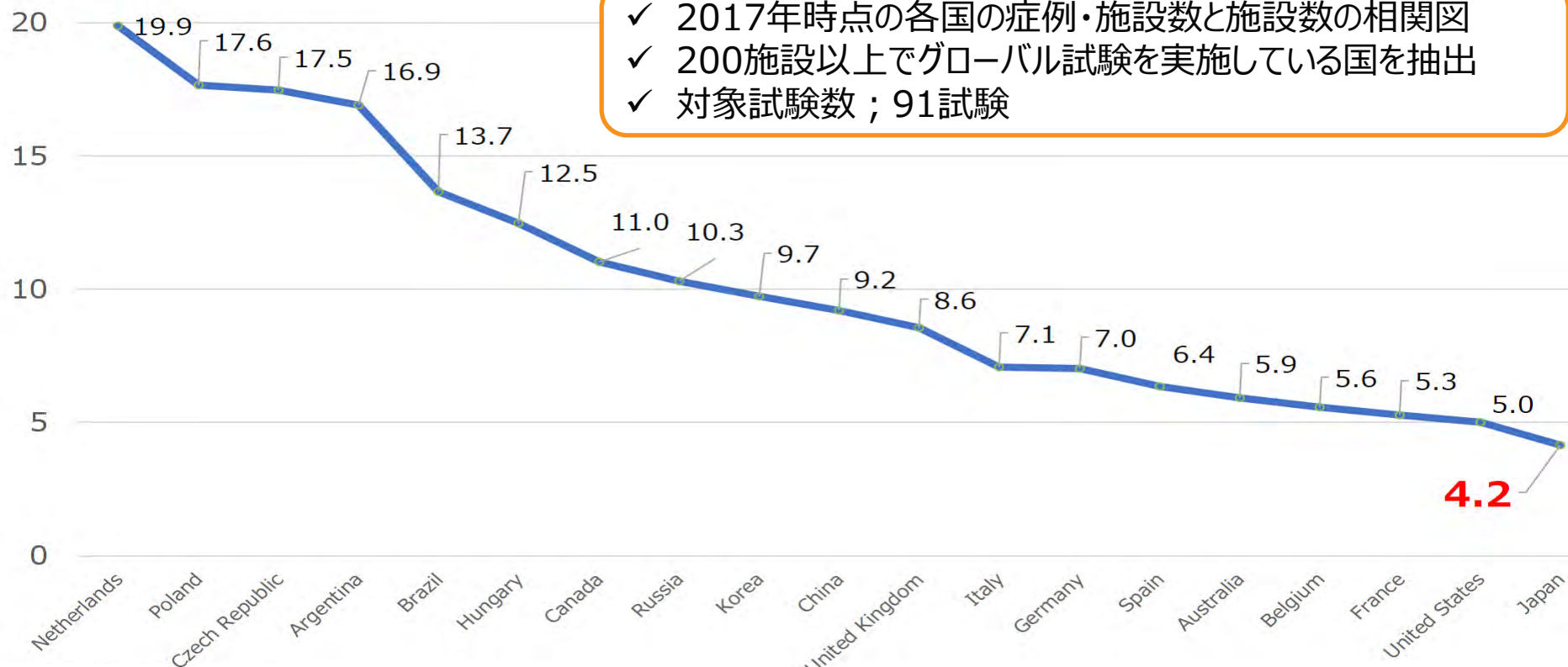


<Fact>

- 日本では目標症例数を獲得するために**多くの施設が必要**である
- 多くの施設を必要とする原因は、**症例集積スピードの低さ**である
- **現時点では**症例集積スピードの低い施設も治験に参加できている

症例/施設数

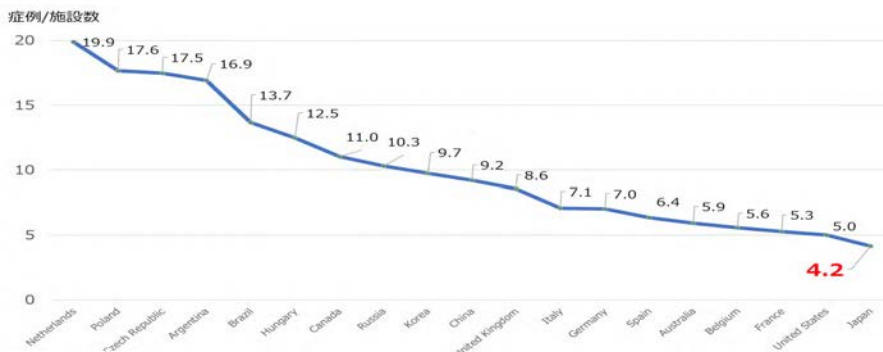
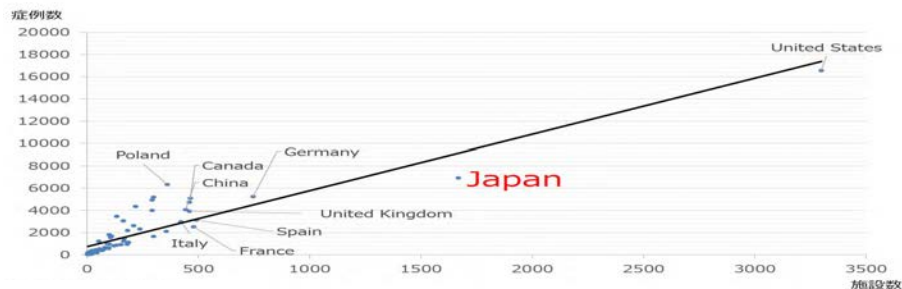
- ✓ 2017年時点の各国の症例・施設数と施設数の相関図
- ✓ 200施設以上でグローバル試験を実施している国を抽出
- ✓ 対象試験数；91試験



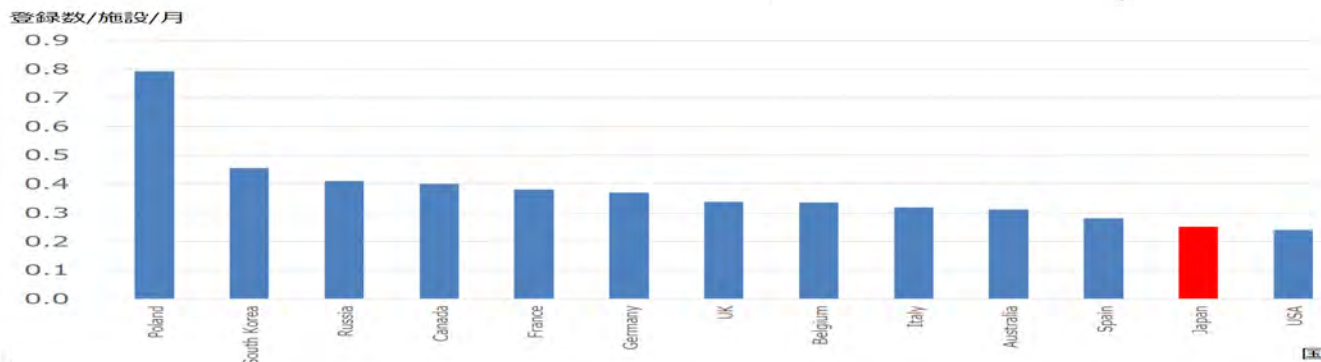
<Fact>

- 日本の1施設あたりの症例数（4.2）は諸外国に比べて少ない
→一番多い国（19.9）と比較して**1/4未満**である

1施設当たりの症例数



症例集積

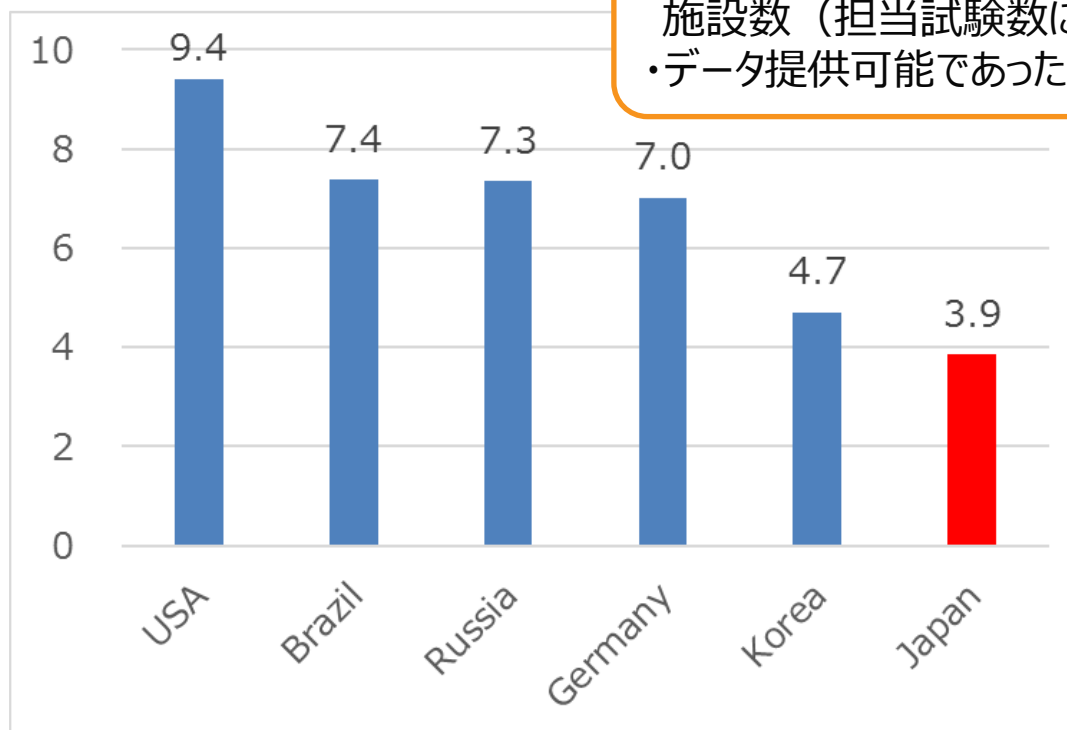


<Key message>

- 治験環境の変化（ICH-E17など）により、必ずしも日本で症例を集める必要なくなる可能性がある
- その結果、治験に参加できる施設が限られることが示唆される
- 集積スピードの高い施設のみ、治験に参加できるようになる

COST

CRA1人当たりの担当施設数

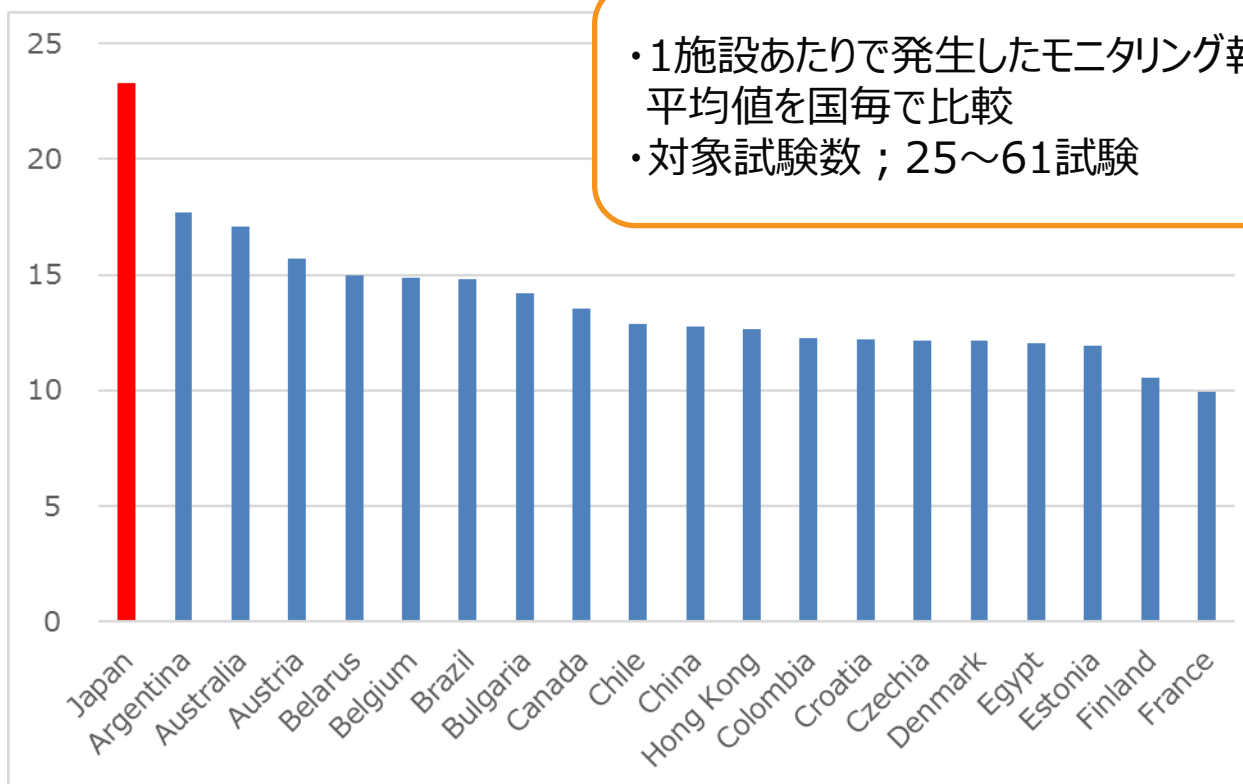


- 2017年における各社のCRA 1人あたりの担当施設数（担当試験数に関わらず）の平均値
- データ提供可能であった企業；12～16社

<Fact>

- CRA1人あたりの担当施設数は他国と比べて少ない
- USA（米国）と比較して1/3程度である

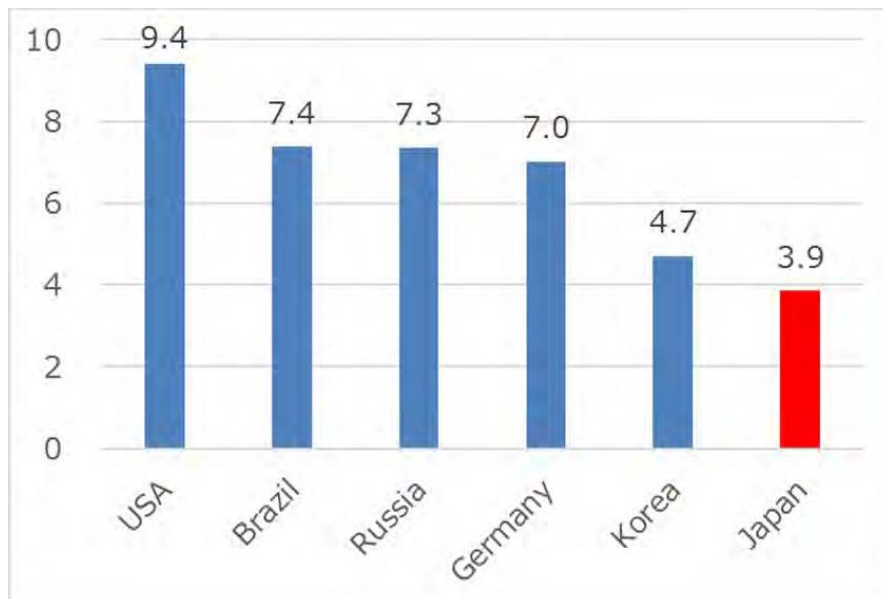
モニタリング報告書/施設



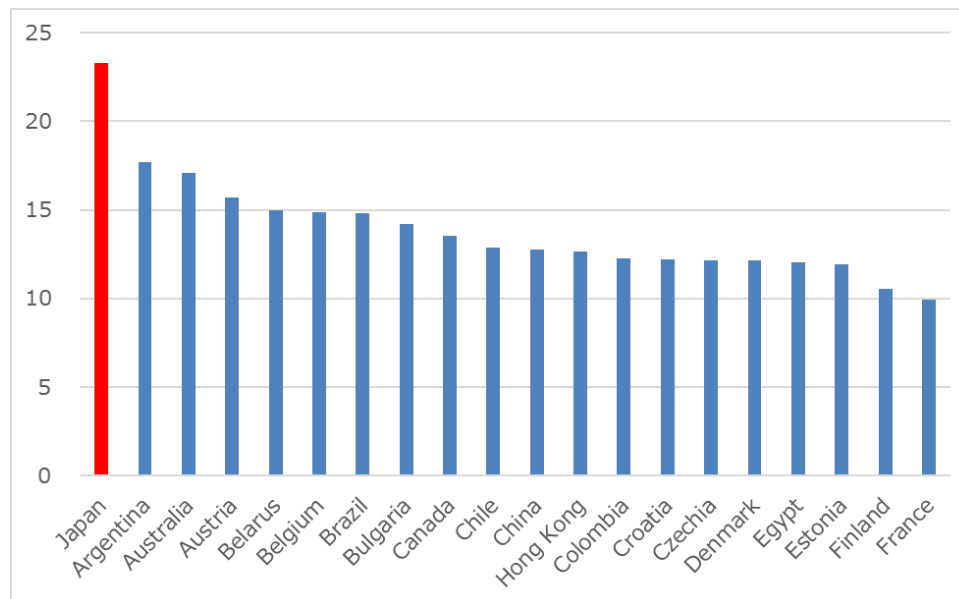
<Fact>

- ・ 1施設あたりのモニタリング頻度（訪問回数）が他国と比べて多い

CRA1人当たりの担当施設数



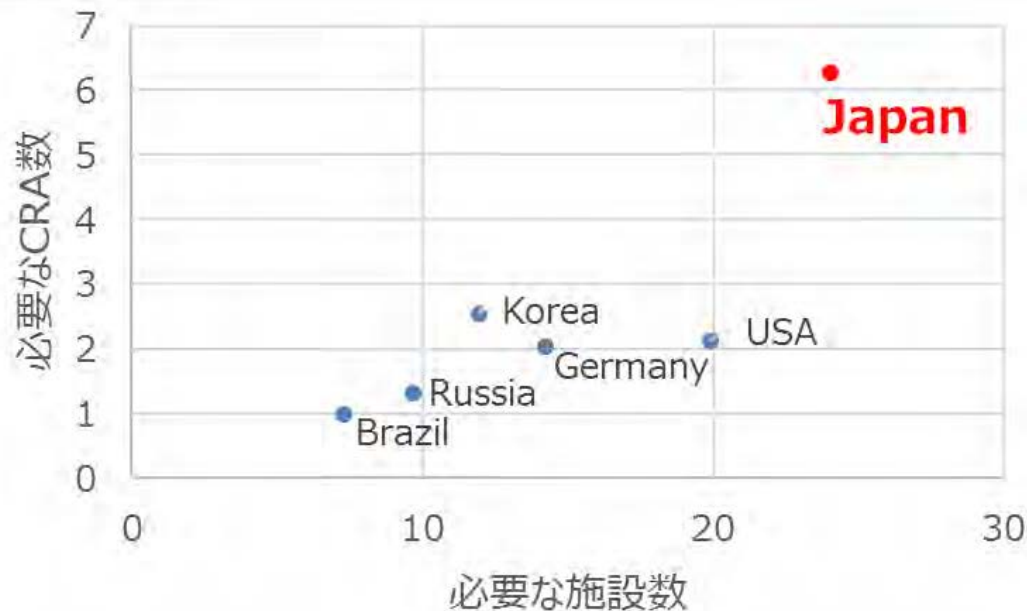
モニタリング報告書数/施設



<Key message>

- 施設訪問しなければならない現状があることが示唆される
- CRAの非効率な業務が示唆される

各国で100例の登録に必要な施設数及びCRA数



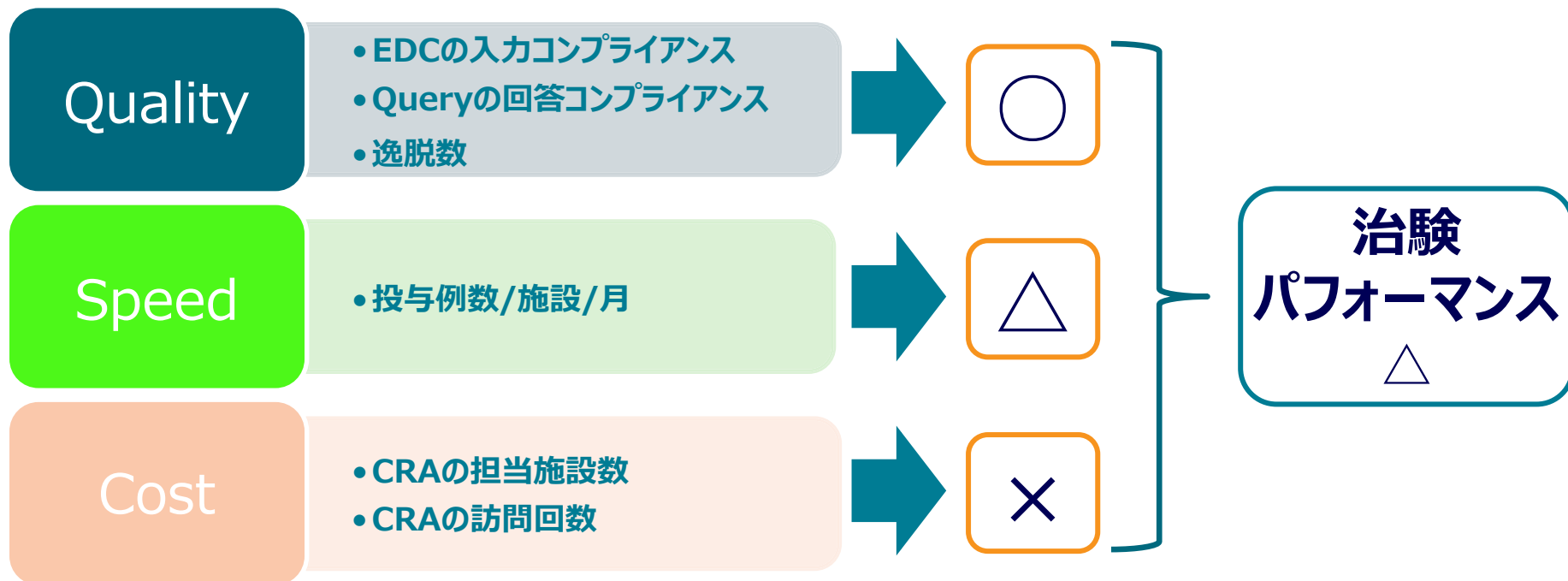
各国で100例の登録を行うために必要な施設数及びCRA数

(算出は下記のデータにより算出した)

- ・総被験者数
- ・総施設数
- ・1CRAあたりの担当施設数

<Key message>

- ・ 日本では症例獲得のため**多くの施設**が必要とされる (症例集積性：低)
- ・ さらに他国に比べより**多くのCRA**が必要とされる (CRAの生産性：低)
- ・ CRA費用は治験費用の大部分を占め、他国と比べて**Costパフォーマンスの低さ**が示唆される



データから見えた日本の現状

- 各項目を「◎、○、△、×」の4段階で評価した結果は上記の通り
- **総合評価は「△」**であるが、参加国の決定には**Speed、Costが重要視される**
- 日本が改善すべきは「Speed」「Cost」であり、グローバルとの競争力を維持するため、**生産性を上げる必要がある**

日本は「Speed」「Cost」の面で他国に劣る

治験環境の変化（ICH-E17、諸外国の台頭）

グローバルが日本を選択するメリットがない

最悪のシナリオ

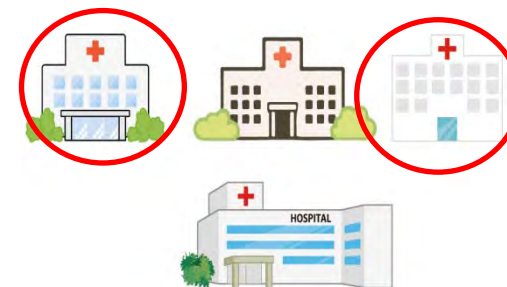
- ・ 医療機関、企業ともに治験件数が減少する
- ・ 患者さんへ最新の治療を届けられない
- ・ 研究後進国への衰退

Global Company
PhRMA、EFPIA

どの国で治験をやるか？



どの国で



施設のパフォーマンス

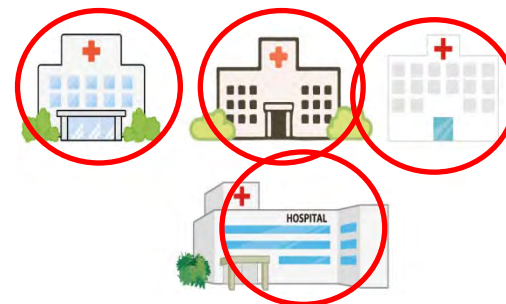
- ✓ 各施設のパフォーマンスの集合が参加国としてのパフォーマンスとなる
- ✓ グローバルから選ばれる「国」になるためには、グローバルから評価される「施設」になる必要がある
- ✓ 施設のパフォーマンスは医療機関/依頼者の両者に責任があり、共に協力し改善していかなければならない

Global Company
PhRMA、EFPIA

どの国で治験をやるか？



日本で



パフォーマンス↑↑

- ✓ 各施設のパフォーマンスの集合が参加国としてのパフォーマンスとなる
- ✓ グローバルから選ばれる「国」になるためには、グローバルから評価される「施設」になる必要がある
- ✓ 施設のパフォーマンスは医療機関/依頼者の両者に責任があり、共に協力し改善していかなければならない

日本がグローバル試験に
選ばれ続けるために
～ WE CAN CHANGE ! ～

MSD株式会社
中島 史雄

第18回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議2018 in 富山

本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

- 各データに対するインタビューの結果
 - Quality (EDC入力・Query回答のコンプライアンス・逸脱)
 - Speed (投与例数/施設/月)
 - Cost (CRAの担当施設数・訪問回数)

- インタビュー内容

- データを見た率直な感想
- データから考えられる結果に対する原因/要因

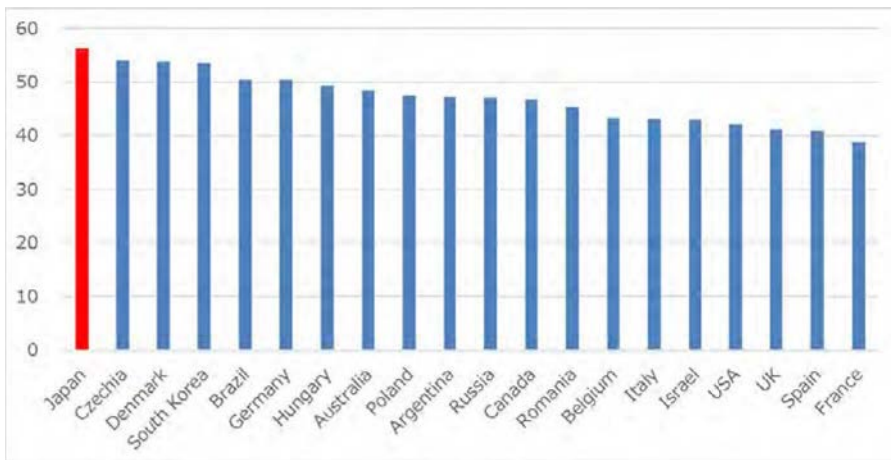
- インタビュー対象者

| 病院名 | 氏名（敬称略） |
|---------------|---------|
| 国立成育医療センター | 稲吉 美由紀 |
| 東京都健康長寿医療センター | 吉岡 まみ |
| 北海道大学病院 | 佐々木 由紀 |
| 神戸大学医学部附属病院 | 山崎 純子 |

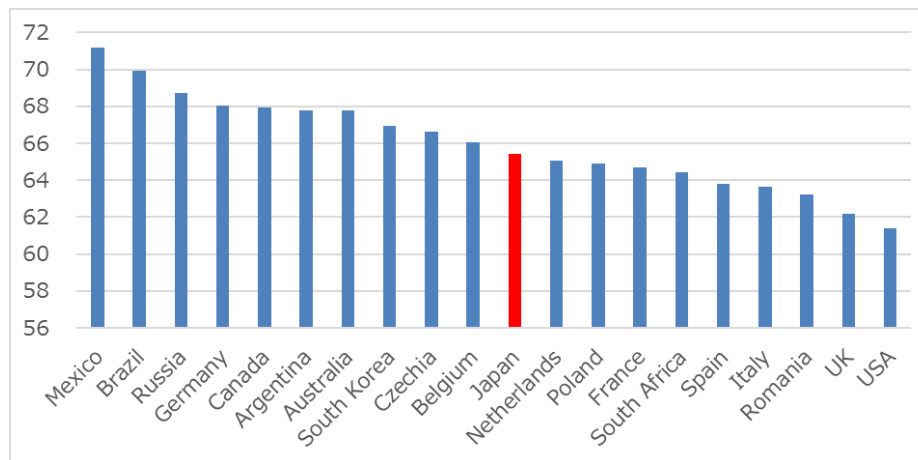
* : 対象者の選出方法は、本セミナーの関連会社のCRAから「グローバル試験に精通している方」、または「ご自身や施設として変化しようと意識・行動改革を行っている方」を推薦していただき、選出しています。

QUALITY

EDC入力コンプライアンス



Query回答コンプライアンス

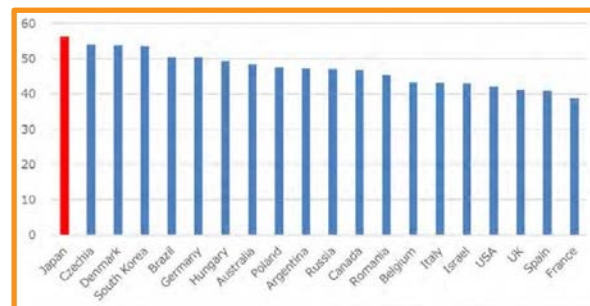


<Key message>

- EDC入力・Query対応についてはまだ**改善の余地はあるが**、グローバルに対して**良い印象を与えるポイント**になる
- 数年前から**意識して取り組んだ成果**が出ている

<データを見た率直な感想>

- 日本人の真面目な性格が影響した結果である
- Queryの回答に対してはCRAの貢献もある
 - Query発行時の連絡
 - Queryの意図や解釈の確認
- 日本のEDC入力の達成率はまだ60%程度である



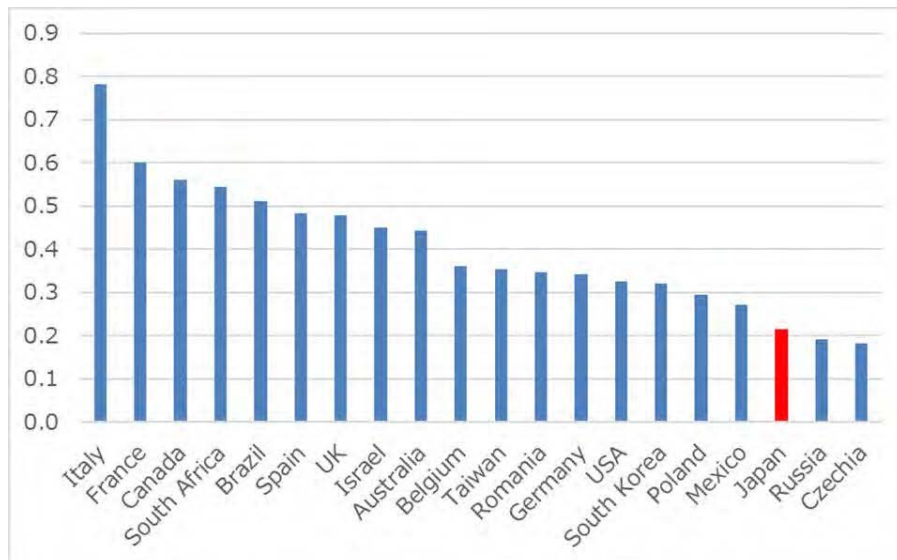
<データから考えられる結果に対する原因/要因>

- ALCOAに従い、タイムリーに原資料を作成している
- EDCの数が限定され、システムの使用方法などに対する理解力が増し、以前より抵抗感がなくなっている
- 施設によっては、原資料作成とデータ入力の担当を分業している
- EDC入力、Query回答の早期対応への必要性を理解していない

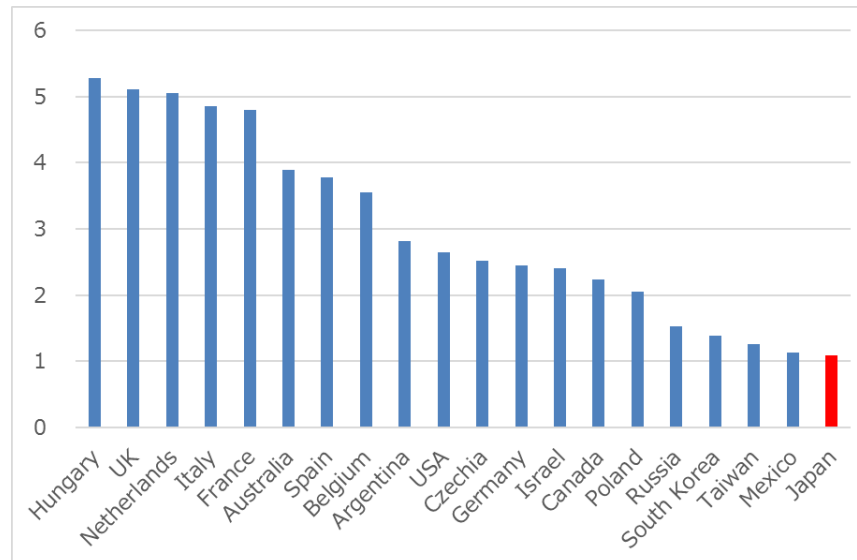


**CRCのこれまでの努力の結果である
一方でまだ改善の余地もある**

1例当たりのMajor逸脱数



1例当たりのMinor逸脱数



<Key message>

- Major/Minorに関わらず、逸脱を防ぐために注意深く治験が実施されていると示唆される

<データを見た率直な感想>

- 1例あたりのMajorの逸脱件数が意外に多い！
(今回のデータでは5例に1件の割合となります)
- CRC、CRAともにMinorの逸脱を気にしすぎている？
- Minorの逸脱を発生させないためにCRCとCRAはどれぐらいの
労力と時間を要している？



<データから考えられる結果に対する原因/要因>

- お互いに治験で落とせない「Quality」や「本質」を理解していない
- 何事にも同じ質（100%のQuality）を求めている
- 逸脱を防止するために電話やメールで細かい部分まで確認している
- Minorの逸脱を防止するために患者さんへも負担をかけている
 - 当日の重複した臨床検査（院内、セントラル用の検体採取）
 - 治験実施計画書に従うためだけの翌日の追加来院 など

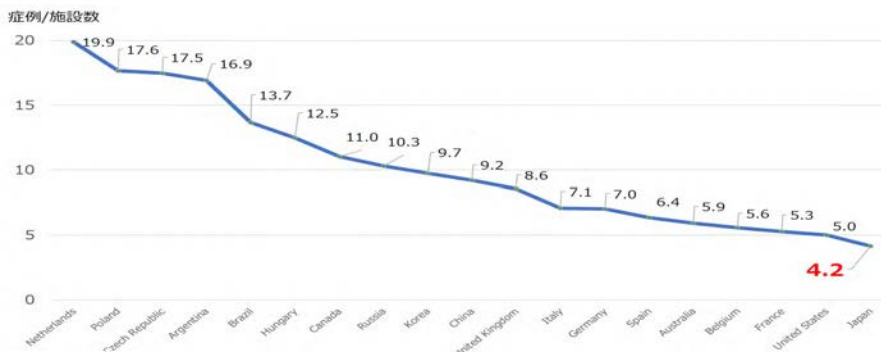
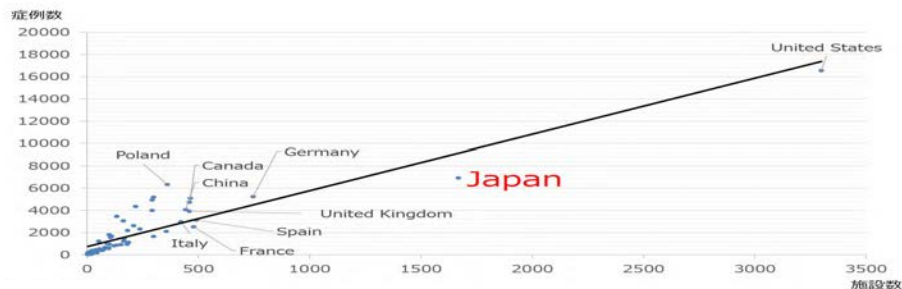


**CRC、CRAともに意識・行動を
変える（SHINKA）必要がある**

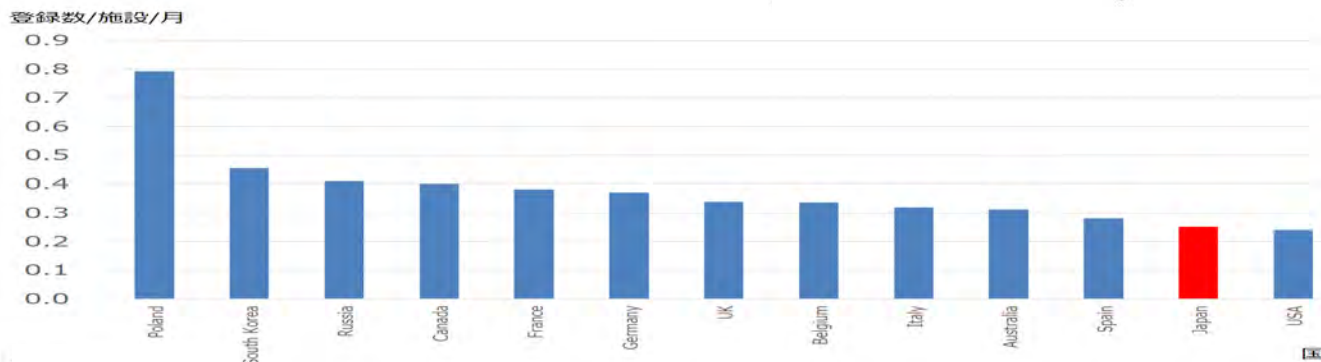
SPEED

1施設当たりの症例数、症例集積

1施設当たりの症例数



症例集積



<Key message>

- 治験環境の変化（ICH-E17など）により、必ずしも日本で症例を集める必要がなくなる可能性がある
- その結果、治験に参加できる施設が限られることが示唆される
- 集積スピードの高い施設のみ、治験に参加できるようになる

<データを見た率直な感想>

- 各国の環境（保険制度、医療体制、医療の質など）の違いはあるけど**予想通りの結果**である
- 日本は**症例集積性が低いこと**が一番の問題点である
- 症例エントリーが進まないことに対して、**原因を分析**する必要がある
 - 対象となる候補患者数が少ないのか？
 - 治験実施計画書のクライテリアに合致した患者自体が少ないのか？ など



<データから考えられる結果に対する原因/要因>

- CRAとDr.間でFeasibility調査が不十分である
 - Dr.への選択/除外基準、検査スケジュールなどの説明が不十分である
 - Feasibility調査の時期が早すぎて、後々重要な内容を説明されるケースがある
- 日本と諸外国で様々な基準や状況などが異なる
 - 試験で求められる患者の症状などがグローバル基準である
 - 患者以外の要件（介護者など）が合致しないケースもある



**Feasibility調査が甘かったり、
相違点を認識した上で対応する必要がある**

<データから考えられる結果に対する原因/要因>

- 責任医師の治験受託時の合意/契約例数に対する認識が低い
- CRAから承認リスクに対する情報がDr.やCRCへ適切に説明されていない
またはDr.やCRCが説明を受けていても十分にそのリスクを認識していない

<日本の目標症例数が未達成となった場合>

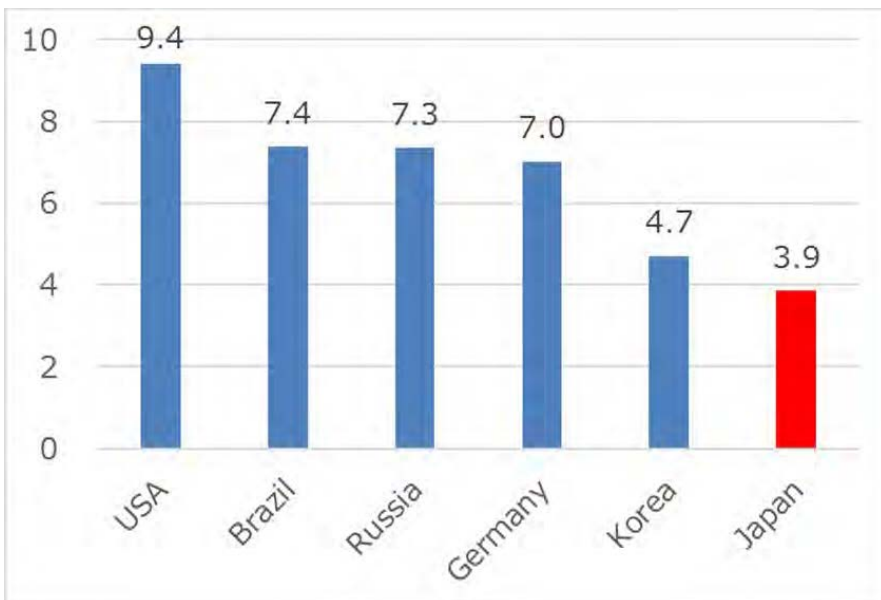
- 日本人データの不足/補填に対する追加試験は行われない
- 日本で申請できないまたは承認されない可能性がある



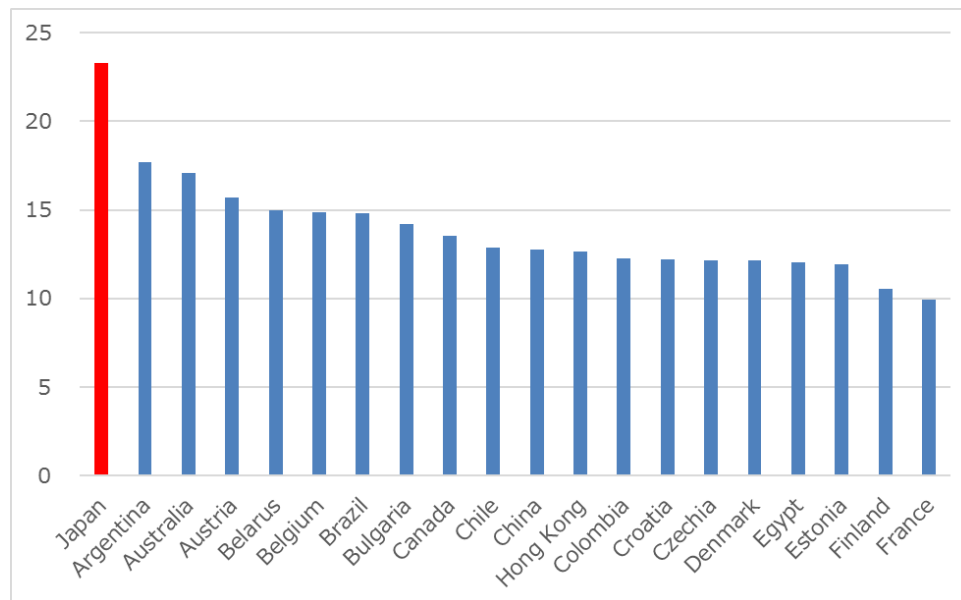
**合意/契約例数、
承認されないリスクに対する認識が低い**

COST

CRA1人当たりの担当施設数



モニタリング報告書数/施設



<Key message>

- 施設訪問しなければならない現状があることが示唆される
- CRAの非効率な業務が示唆される

<データを見た率直な感想>

- CRAが施設に対して手間を掛け過ぎている
 - 急ぎの案件でなくても頻繁に電話やメール
 - 依頼や確認事項に対する催促の電話や頻回のメール
- CRCが治験実施計画書/手順書などの確認に対して、CRAの必要以上な時間を取っている
 - 電話やメールによるタラレバの質問
 - 根拠資料を確認しているのに不安で念のため電話やメール



<データから考えられる結果に対する原因/要因>

- モニタリング（SDVなど）方法が**非効率**である
 - SDVで「本当にこれ必要？」と思うような細かい内容まで記録している
 - ポイントを押さえて確認できていない
- CRCからの問い合わせに対して、**背景や根拠となる情報**などが含まれないまま伝書鳩のように右から左へそのまま回答している
- 送られてくるメールは長文すぎて何を言いたいのかわからず、回答に対して適切な**意図**や**要点**を伝えられない



効率的なモニタリングを行い、依頼や回答に対しても背景や根拠を含めて要点を伝える必要がある

<データから考えられる結果に対する原因/要因>

- 根拠資料があっても自分で確認せずに電話やメールで連絡してCRAへ依存している
- 経験に基づく個々のやり方で業務を遂行している
<院内の個々のCRC業務がプロセス化できていない>
 - 同じ施設でも同意説明のプロセス、記録の残し方、書類の保管がバラバラで統一されていない
 - 各治験の書類や症例ファイルなどの保管場所は担当者以外わからない

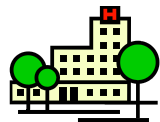


**プロ意識を持って自立して業務を遂行する
CRCの業務プロセスを確立する必要がある**

<日本がグローバル試験に選ばれる続けるために>

- 治験パフォーマンスを向上させるにはお互いにまだ改善できることがある
- CRC、CRAともに自立して意識や行動を変化させる必要がある

Site



Sponsor

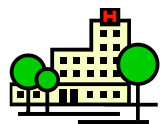


We can change !

<日本がグローバル試験に選ばれる続けるために>

- 治験パフォーマンスを向上させるにはお互いにまだ改善できることがある
- CRC、CRAともに自立して意識や行動を「**SHINKA**」させる必要がある

Site



Sponsor



We can change
our performance !

● PhRMA

| セミナー実行委員 | | 臨床部会代表委員 | |
|----------|--------------|----------|--------------|
| 岸 英弘 | アッヴィ合同会社 | 内田 真一郎 | アッヴィ合同会社 |
| 中島 史雄 | MSD株式会社 | 岡本 誠一 | MSD株式会社 |
| 内藤 竜也 | ファイザー株式会社 | 有働 建史 | ファイザー株式会社 |
| 森川 大亮 | ヤンセンファーマ株式会社 | 渡邊 祐介 | ヤンセンファーマ株式会社 |

● EFPIA Japan

| セミナー実行委員 | | 臨床部会代表委員 | |
|----------|-----------------|----------|------------------|
| 山田 光 | アストラゼネカ株式会社 | 亀尾 祐子 | アストラゼネカ株式会社 |
| 實 雅昭 | バイエル薬品株式会社 | 山中 雅仁 | バイエル薬品株式会社 |
| 浅部 亮一 | 中外製薬株式会社 | 東海 康之 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 浅野 晴香 | ノバルティス ファーマ株式会社 | 吉野 友明 | サノフィ株式会社 |