

## 治験（臨床試験）の事前審査における検討内容の解析

高柳理早,<sup>\*,a</sup> 山田安彦,<sup>a</sup> 渡部歌織,<sup>a</sup> 中村 均,<sup>a</sup> 小俣政男,<sup>b</sup> 伊賀立二<sup>a</sup>**Documents for Clinical Trials of New Drugs: Results of Their Reviews prior to Submissions to IRB**Risa TAKAYANAGI,<sup>\*,a</sup> Yasuhiko YAMADA,<sup>a</sup> Kaori WATANABE,<sup>a</sup> Hitoshi NAKAMURA,<sup>a</sup>  
Masao OMATA,<sup>b</sup> and Tatsuji IGA<sup>a</sup>*Department of Pharmacy,<sup>a</sup> and Clinical Research Center,<sup>b</sup> University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan*

(Received June 4, 2002; Accepted January 13, 2003)

A prior review process was introduced in the Institutional Review Board (IRB) of the University of Tokyo Hospital to facilitate the evaluation of clinical trial plans for new drugs. This study summarizes the results of prior reviews of 73 protocols that were submitted to the IRB during 1999–2000. A total of 955 items were taken up for discussion at the prior review. Among them, 325 (34.0%) were related to the profile/description of investigational drugs themselves, and 252 (26.4%) were related to the trial plan. Major requests related to investigational drugs and given to applicants after the prior review were on adverse reactions, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Items related to patient selection criteria and usage of concomitant drugs were major requests related to the protocol. In some cases, protocols were amended by applications in accordance with the requests. The study shows that the review of new drug clinical trial plans prior to the evaluation by the IRB and examination from a pharmaceutical viewpoint are meaningful and worthwhile.

**Key words**—prior review; clinical trials; pharmaceutical evaluation; clinical research center

## 緒 言 方 法

東京大学医学部附属病院では、治験審査委員会 (IRB) における審査の充実化などを目的として、平成 11 年度より治験管理センター（平成 13 年度より臨床試験部に改組）における事前審査のシステムを構築し、運用を開始した。IRB 審査前に実施される本システムにおいて、薬剤師は医師や看護師とともに参画して専門性を活かした審査を行っており、我々は先にその重要性について報告した。<sup>1)</sup>

今回、事前審査における検討内容を、治験薬関連事項及びプロトコル関連事項を中心に解析し、治験の審査における留意点と、治験薬の物理化学的性質、薬物動態、薬効薬理、使用方法及び安全性などの面から検討する薬学的評価の重要性について検討した。

事前審査は治験管理センターの主催で行われ、正式申請（本申請）前に仮申請された新規治験及び市販後臨床試験を対象にプロトコルなどの内容を検討し、その内容を IRB に報告する。センターは毎月事前審査会を開催し、申請者（治験依頼者、治験責任医師）と事前審査官（各診療科から登録された医師、薬剤師、看護師、及び CRC などのセンタースタッフ）が参加して行われる。事前審査会では、プロトコル毎に『治験を行う意義』（医学的・薬学的正当性）、『治験の方法の妥当性』（プロトコル内容の妥当性）、『同意説明文書の適切性』（記載内容、表現方法の適切性）、及び『当院での実施の可能性』の面から、申請者と事前審査官との質疑応答形式で検討がなされる。そして、審査会での検討内容に基づき、必要に応じてプロトコル変更や見解提出などの正式な回答を求めるものとして、「指示事項」が申請者に対して提出される。<sup>1)</sup>

<sup>a)</sup> 東京大学医学部附属病院薬剤部, <sup>b)</sup> 同・臨床試験部  
e-mail: risa-ky@umin.ac.jp

事前審査において検討された内容は、「事前審査概要」により、すべて IRB に報告され、IRB はその情報を加味して審査を実施している。平成 11 年度及び 12 年度に事前審査が行われた 73 プロトコル（治験：65，市販後臨床試験：8）を対象に「事前審査概要」を調査し、以下の点について解析を行った。

**1. 検討内容の分類** 対象プロトコルの事前審査における検討内容を、「治験薬関連事項」、「プロトコル関連事項」、「同意説明・倫理・補償関連事項」、及び「当院での実施関連事項」の 4 つに分類した。さらに、そのうち「治験薬関連事項」については Table 1、「プロトコル関連事項」については、Table 2 に示した項目により分類を行った。

**2. 申請者（治験依頼者及び治験責任医師）への**

**指示事項の分類とその対応** 事前審査では、検討内容の中から特に重要と考えられた項目について、申請者に対する「指示事項」を出し、文書回答を求めている。そこで、指示事項の内容について、「治験薬関連事項」及び「プロトコル関連事項」について、先の Table 1 及び Table 2 に基づき分類するとともに、申請者に要請した内容を、プロトコルなどの修正、不足データ・資料提出、及び申請者の見解提出の 3 種類に分類した。さらに、プロトコルの修正などを求めた場合については、その後の申請者の対応について調査した

### 結 果

**1. 検討内容の分類** 対象プロトコルにおける検討内容は、全部で 955 項目であった。そのう

Table 1. The Classification Items Related to Investigational Drugs

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 薬効・薬理</li> <li>• 製剤・剤形</li> <li>• 薬物動態</li> <li>• 安全性・副作用</li> <li>• 相互作用</li> <li>• 用法・用量</li> <li>• 疾患・適応</li> </ul>
---

Table 2. The Classification Items Related to Trial Plan

<ul style="list-style-type: none"> <li>• デザイン</li> <li>• 選択・除外基準</li> <li>• 中止基準</li> <li>• スケジュール</li> <li>• 検査項目</li> <li>• 評価項目</li> <li>• 投薬方法</li> <li>• 併用禁止等 [併用薬 (療法), 併用禁止薬 (療法)]</li> </ul>
---

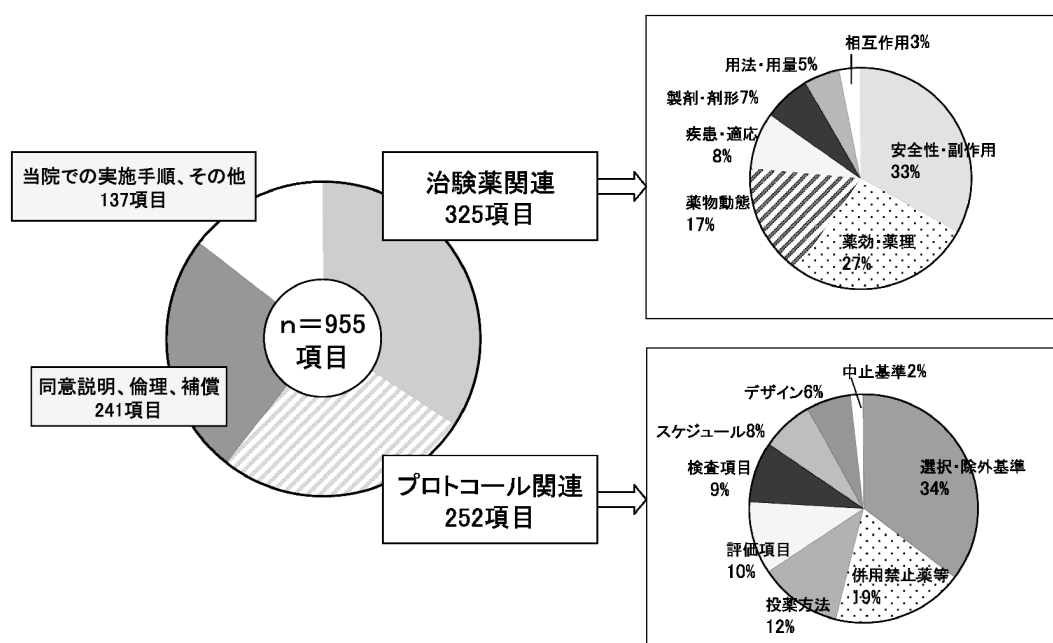


Fig. 1. Contents of the Discussion in Prior Review (1999–2000)

ち、治験薬関連項目は325項目、プロトコル関連項目は252項目であり、それぞれ全体の34.0%及び26.4%を占めていた。治験薬関連項目の内訳では、安全性・副作用に関する事項が最も多く325項目のうちの33%、ついで薬効・薬理が27%、薬物動態に関する事項が17%であった。一方、プロトコル関連事項の内訳では、被験者の選択・除外基

準に関する事項が最も多く252項目のうちの34%、ついで併用禁止薬等に関する事項が19%、及び投薬方法に関する事項が12%であった (Fig. 1)。

2. 申請者（治験依頼者及び治験責任医師）への指示事項の分類とその対応 治験薬関連において指示事項が出されたのは、前述した検討内容325項目のうち111項目（34.2%）であった。その内訳を

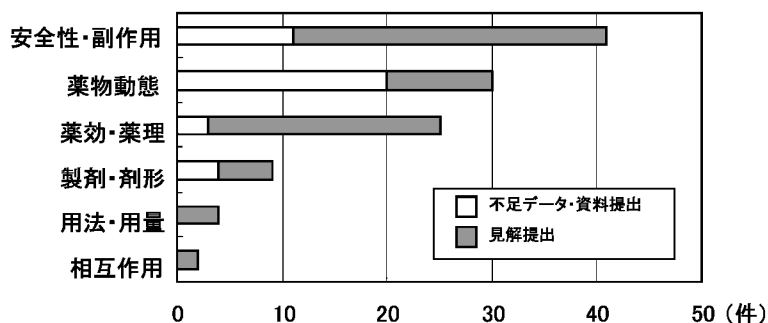


Fig. 2. Contents of the Directions about Investigational Drugs and the Requests to Applicants (n=111)

Table 3. The Examples for the Requests of Additional Documents to Applicants (Related of Investigational Drugs)

安全性・副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>前臨床試験，前相試験における安全性</li> <li>高用量投与時，連続投与時の安全性</li> <li>同一成分の他剤形等との比較</li> <li>既存の同効薬との比較</li> <li>副作用のメカニズム</li> </ul>
薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与量と薬物血中濃度との関係</li> <li>薬物の分布と蓄積性の問題</li> <li>代謝物のデータ不足</li> <li>種差，人種差，個体間等の変動要因</li> <li>既存の他剤形との比較</li> </ul>
薬効・薬理	<ul style="list-style-type: none"> <li>作用機序 (<i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> データの対応)</li> <li>用量と効果の関係</li> <li>代謝物の薬理作用</li> <li>臨床における有効性</li> <li>既存の同効薬との比較</li> </ul>
製剤・剤形	<ul style="list-style-type: none"> <li>製剤の形態 (PTP シート，ボトル等)</li> <li>製剤の安定性 (注射薬における溶解後のデータ等)</li> <li>当該剤形とした理由 (配合剤，徐放剤，腸溶性)</li> <li>メリット・デメリット</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定根拠</li> <li>海外における用法・用量との比較</li> </ul>
相互作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>体内動態学的相互作用</li> <li>併用時の体内動態の変化</li> <li>薬力学的相互作用</li> <li>臨床データ</li> <li>同種同効薬における相互作用</li> </ul>

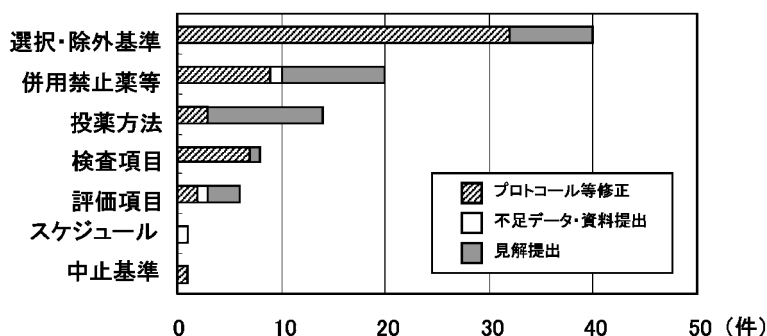


Fig. 3. Contents of the Directions about Protocols and the Requests to Applicants ( $n=92$ )

Table 4. The Examples for the Requests of Additional Documents to Applicants (Related of Trial Plan)

選択・除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>用語や診断基準が不明瞭</li> <li>設定根拠</li> <li>治験薬の特性をもとに、懸念される事項を基準に追加</li> </ul>
併用禁止薬等	<ul style="list-style-type: none"> <li>具体性の欠如</li> <li>必要項目を追加（同効薬、作用点が同様のもの、既存の同効薬における併用禁忌薬等）</li> </ul>
投薬方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定根拠が不明瞭</li> <li>投与タイミング、投与後の処置方法の追加</li> </ul>
検査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性確保のための検査追加（項目、回数）</li> <li>検査ポイントの設定根拠</li> </ul>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価方法が曖昧</li> <li>評価方法の根拠、裏付けとなる文献資料の提出</li> </ul>
スケジュール	<ul style="list-style-type: none"> <li>設定根拠</li> </ul>
中止基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止基準項目の追加</li> </ul>

Fig. 2 に示した。

安全性・副作用 41 件，薬物動態 30 件，薬効・薬理 25 件，製剤・剤形 9 件などとなった。安全性・副作用及び薬効・薬理に関する事項においては，7 割以上が申請者に対して見解を求めるものであった。一方，薬物動態については，不足データ・資料の追加提出を求めた割合が多かった。なお，プロトコルなど修正を求めた事例はなかった。各事項の指示事項の概略を Table 3 に示した。

安全性・副作用においては，前臨床試験や前相試験の安全性，高用量・連続投与時の安全性，同一成分他剤形や同効薬との比較などが指摘された。薬物動態については，投与量と薬物血中濃度との関係，薬物の分布と蓄積性の問題，代謝物のデータ不足などが挙げられた。薬効・薬理については，作用機序，*in vitro* と *in vivo* データの対応，用量と効果の関係

などに関する内容であった。

次に，プロトコル関連において指示事項が出されたのは，検討内容 252 項目のうち 92 項目（36.5%）であった。その内訳を Fig. 3 に示した。

選択・除外基準が 40 件，併用禁止薬等が 20 件，及び投薬方法が 13 件，検査項目 8 件，評価項目 6 件などとなった。選択・除外基準，及び検査項目に関する事項においては，その 8 割以上がプロトコルなどの修正を求めたものであった。また，各事項における指示事項の概略を Table 4 に示した。

選択・除外基準においては，用語，基準，及び設定根拠が不明瞭な点が指摘され，項目追加などの指示があった。また，併用禁止薬等については，具体性の欠如や，必要項目の追加に関する指摘がなされた。投与方法については設定根拠の不明瞭な点などが，また検査項目については，安全性を鑑みた追加

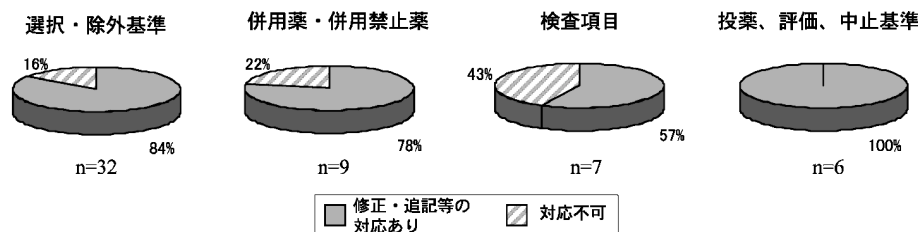


Fig. 4. The State of Amended by Applicants to the Requests of Protocol Correction

や設定根拠に関わる指示がなされた。評価項目、スケジュールについては、設定根拠が問われていた。

次に、プロトコル修正などの指示に対する申請者の対応内容について、Fig. 4 に示した。

指示事項に基づきプロトコルの追記・修正がなされたものは、選択・除外基準の項目において84%、併用禁止薬等において78%、検査項目において57%、その他の項目においては100%であった。

## 考 察

IRB 審査を支援する目的で、現在種々の医療機関において事前審査、あるいはそれに類するシステムが運用され、有用性が報告されている。<sup>2,3)</sup> 当院の事前審査では、医師、薬剤師、看護師が事前審査官として専門的な立場から質疑応答を行うとともに、申請者に対して文書回答を求め、その結果をIRBの審査資料に反映させている。

今回調査対象とした「治験薬関連事項」は、主に治験の妥当性に関する検討の中から、また「プロトコル関連事項」は、治験内容あるいは実施計画に関わる検討の中から出てきた問題点である。それぞれ検討内容全体の34.0%及び26.4%を占めていたことから、治験の内容を検討する際に重要な要素であることが示された。

次に検討内容をもとに申請者に出された指示事項において、治験薬関連事項では安全性・副作用、薬物動態、及び薬効・薬理に関する内容が多く、治験薬評価において薬学的見地からの留意点が多いことが示唆された。この中で安全性や薬効については、既に得られている *in vitro* データ、前臨床試験、及び前相試験のデータなどをもとに、臨床における安全性と有効性について見解を求める割合が多かった。一方、薬物動態についてはデータ不足の傾向が認められ、検討に際して注意すべき事項と考えられた。

次に、プロトコル関連事項においては、患者選択に関する指示が多かった。これは、設定が曖昧、設定根拠が不明瞭などの問題がある一方で、被験者の安全性確保のために基準の追加を求めた事例があったためと考えられる。また併用禁止薬等については、選定不十分、具体性の欠如などの問題点が、さらに投与方法、検査、及び評価などについては、設定根拠が不明瞭な点や、記載不十分な点などが指摘されていた。これらの中には、治験薬の特性を考慮して指摘された問題点も認められた。

一方、プロトコルなどの修正に関する指示事項を受け、選択・除外基準、併用禁止薬等においては75%以上で何らかの修正・追記が行われたが、検査項目については57%と低かった。検査に関する指示は、安全性をモニターするために検査項目や回数追加を求めた内容であったが、申請者側は現在の内容で十分であるとして、修正が行われない例が見られた。

事前審査が行われる段階では、既にプロトコルが固定されているため、根幹に関わる修正・追加などが困難であることは否めない。しかし、医療機関においては、治験実施前にあらかじめ考えられる問題点と、それに対する申請者の見解を明確しておくことは、重要であると考えられる。

今回の結果から、事前審査における治験薬の評価に基づいて多くの指示事項が申請者に出されていることから、治験薬の安全性や体内動態など、薬学的見地からのチェックが重要であることが明らかとなった。さらに、この薬学的評価をもとに選択・除外基準や併用禁止薬等に関する指摘も行われ、これらの審査がプロトコルなどの修正に反映されることが示された。

IRB では、新規申請治験以外にも、プロトコルなどの変更申請や治験薬の安全性情報などの審査を行うこととされているが、これらを限られた時間

内に行うため、その業務量が膨大かつ煩雑になっている。事前審査においては、プロトコール毎に専門性を有する事前審査官が検討を行うことにより、IRB 審査をサポートしているが、その中で、薬学的な問題に関しては専門的知識を有する者があらかじめ事前にチェックして問題点を整理することにより、IRB 審議の効率化と質的向上を図ることができると思われる。その結果、適正かつ安全な治験実施に貢献できるものと考えられる。以上より、事前審査における薬学的評価の重要性が示され、治験の安全な実施のために、薬剤師が積極的に事前審査に参画すべきであると考えられた。

## REFERENCES

- 1) Takayanagi R., Yamada Y., Watanabe K., Nakamura H., Sato H., Kimura K., Omata M., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 683-690 (2001).
- 2) Futagami K., Araki H., Tsuji T., Gomita Y., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 81-86 (2001).
- 3) Matsushima Y., Osada S., Matsuda S., Ishizaki J., Furukawa H., Bunkou H., Miyamoto K., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 165S (2001).