

(失敗する)プロジェクトは始まったときから失敗している

■失敗する計画

近藤哲生 はじめてのプロジェクトマネジメント

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

失敗する計画

- ゴールに無理がある
 - 3ヶ月で100名の〇〇病の患者をリクルート
- リソースが無い
 - スタッフがいない、予算不足
- リスク管理ができていない
 - “もしもの”シナリオ書きがない

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

大学の場合

大学の場合

- 計画そのものがない。。。。

(失敗する)プロジェクトは始まったときから失敗している

■失敗する計画

- 成功する計画に作り変える

⇒ プロジェクトマネジメント

近藤哲生 はじめてのプロジェクトマネジメント

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

プロジェクトは、“Must Win”

- 明確で到達可能な目標とタイムライン
- 勝つために必要なリソースの確保
 - 気合でなんとかするとか言わない
- (管理可能な)リスクは管理
 - “神風”は吹かないことが多い
 - リスクの予測、予防、見極め、回避行動の事前設定
- モチベーションの維持

考え方は、けっこう地味かも。。。。

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

大学の“プロジェクト”

臨床・教育・研究の各領域で積み重なる業務

大学にプロジェクトはあるのか？

もしあるのなら
業務管理はできている？

プロトコル＝臨床試験！

- 臨床試験＝最小単位の“プロジェクト”
 - ユニーク
 - はじめがあって終わりがあがる
 - 普通はチームで作業

臨床試験でのPM

- チームの召集
- 契約をつくる
 - 全体のゴール
 - 各ファンクションでのゴールが何か、また、タイミング
- リソース(人&金)の管理
- 被験者組入れの戦略
- コスト管理
- チーム会議の実施と管理
- 試験前から終了までの良好なコミュニケーションの維持
- データマネジメント (のマネジメント)
- リスク管理

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

チームの編成

- 適材適所
- 役割分担
- モチベーションの維持

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

役割分担の例

- **プロジェクトマネージャー**
 - (プロジェクト)スポンサーの直下でプロジェクト管理
 - **コントラクトの製作+契約に関する責任者**
 - CRCと協力し、実現可能性の評価
 - スポンサーにたいし、実現可能なプロジェクトの提案、交渉
 - コントラクトの進捗管理
 - スポンサーとの間で、契約履行の確認+不履行の際の対策
- **アドバンストCRC**
 - “プロジェクトマネージャー的なひと”はいる
 - Investigator(s)の下でプロジェクトを遂行
 - プロトコルやプロジェクトの実施部分を支援
 - プロトコルが現場で理解されるよう現場を指揮

PMが管理するコントラクト(例)

■ サイト側のプロトコルレビュー	X月Y日まで
■ Feasibilityの確認	X月Y日まで
■ 契約書ドラフト作成	X月Y日まで
■ 契約	X月Y日まで
■ IC作成	X月Y日まで
■ IRBへの審査依頼	X月Y日まで
■ Prestudy Meeting	X月Y日まで
■ Investigators Meeting	X月Y日まで
■ IRB審査結果の報告	X月Y日まで
■ FPS (First Patient Screened)	X月Y日まで
■ FPI (First Patient In)	X月Y日まで
■ 組入れ50%達成	X月Y日まで
■ LPO	X月Y日まで
■ データ入力	X月Y日まで
■ データQC	X月Y日まで
■ データ解析	X月Y日まで
■ 解析メモドラフト	X月Y日まで
■ CSR	X月Y日まで

それぞれの仕事は
各部署がおこなう

進捗管理

リスクの管理の例： 組入れのリスク

- 事前戦略はあるか？
- リスク管理
 - 計画どおりに行かなかったときは？
予想、見極め、行動

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

コミュニケーション

- チーム会議の準備、開催、まとめ
 - 議論はインターアクティブに
 - 明確な説明
 - 「がんばりましょう」→「●さんが▲を■までに」
 - 議事録の管理
 - キーポイントの整理
 - アクションアイテムの管理

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

これからの大学でのプロジェクト マネージャーの必要性？

- 数本の臨床試験を一箇所でおこなうだけならば、“プロジェクトマネージャー的な人”でも可
- 単発のプロトコル以外のプロジェクトも目白押し

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

単発プロトコル以外のプロジェクト： 大分大学の例

- 全国レベルでのネットワーク
 - 中核病院
 - 専門機能的な連携 (J-CLIPNET)
 - グローバル早期臨床試験の活性化
- 地域との連携
 - 豊ネット
 - 地方での治験の推進
- 試験施設の整備
 - Clinical Trial Unit
- 教育

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

治験推進のための“中核病院”

大分大学
Center for early development

国立病院機構
国立がんセンター
国立国際医療センター
国立成育医療センター
国立精神・神経センター
慶応大学医学部
北里大学医学部
千葉大学医学部

国立循環器病センター

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

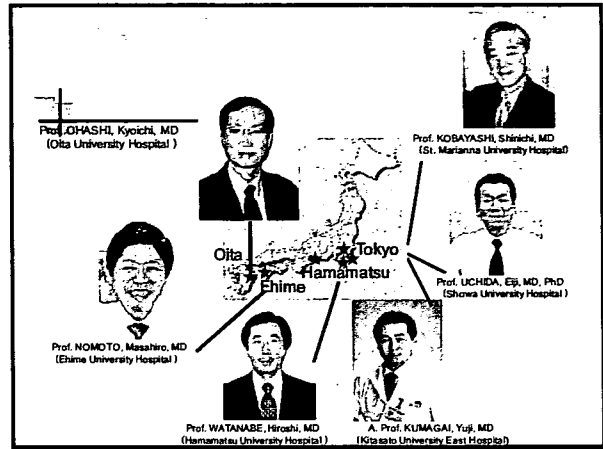
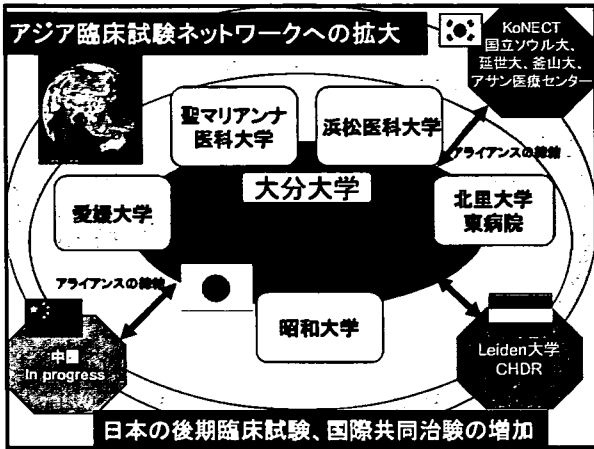
平成10年度 医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究
「臨床機関における臨床研究実地基盤整備研究」

グローバル早期臨床試験推進のための 大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究

地域との連携 → 臨床薬理専門施設との連携 → 国際的に通用する臨床研究の推進

大分大学医学部附属病院 臨床薬理センター
大橋 京一

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京



J-CLIPNET全体の臨床試験体制および実績

臨床試験専用病床数(開設予定を含む)	93 床
J-CLIPNET試験に関与可能な医師数	32 名
日本臨床薬理学会指導医・認定医数	31 名
J-CLIPNETにおけるCRC数	55 名
日本臨床薬理学会認定CRC数	26 名
昨年度の治験受託数	210 件
過去3年間の国際共同治験数	14 件



Oita University Clinical Trial Unit

臨床試験支援センターに29床を持つClinical Trial Center (CTU)
大学病院CTUのモデルを目指す
早期開発支援(大槻教授)
院内ICU
学内、学外での治療領域専門家との連携
癌領域、糖尿病、骨粗しょう症、リウマチ患者等でのPK/PD試験
学内および地域の医療機関の医師に開かれたオープンベッド形式

臨床試験におけるプロジェクトマネージャー養成セミナー 2008年3月8日 東京

POC 試験を最大限に生かすポイント

上村 尚人 大分大学医学部創薬育薬医学講座

1 基本的な考え方：POC 試験とは

新しい生物学的メカニズムに関連した治療学上のコンセプトは、新薬の開発に直結している。新しいコンセプトを臨床的な立場で科学的に検証をすることは、臨床研究の中で最もエキサイティングな部分である。医薬品開発における Proof-of-Concept (POC) 試験は、「薬が薬になれるか」の将来を見極めることで、承認申請を目指した後期開発に進むべきか否かを決定する重要な試験と位置づけられている。

2 POC 試験に求められるもの

臨床開発における意味のある POC”とは何であろうか？ 早期開発の中で、標的関与の確認、薬理学的原理検証、さらに臨床での POC と駒を進めていく中で重要なことは、新しいコンセプトが臨床において、単に統計学的に”有意な差”として証明される事ではない。新しいコンセプトが既存の治療学的パラダイムからどのように差別化されるか、またその事にどのような臨床的な意味があるのかを示す事がもっとも重要である。POC 試験のデータが、新しい治療方法の将来あるべき姿を示唆することができなければ POC としての意味が無い。そのため、早期開発にたずわる研究者には、開発の早い段階から臨床的に意味のある重要な疑問や課題が何であるかを考察する能力を求められている。

3 POC を成功させるエンドポイントの考え方

早期開発では、より効率的に、かつできるだけ速いスピードで後期開発への道を切り開く必要がある。臨床開発における POC 試験の大きな目的は、科学的根拠

に基づく開発戦略上の意思決定であり、POC 試験のデータをもって承認申請そのものを目指しているわけではない。よって POC 試験のデザインに関してはより柔軟な考え方が可能であり、エンドポイントの選択についても承認申請時に求められる真のエンドポイントや代替エンドポイントを用いる必要はない。(このことは、仮に POC 試験で有効性や安全性のシグナルが見られたとしても、後期臨床開発において、有効性と安全性を検証確認する必要があることを意味している。)

臨床的により意味のあるターゲット集団 (例えば患者群) でバイオマーカー反応を探索するような臨床試験は、POC 試験を含めた早期開発でもっとも有力なツールとなりうるが、POC 試験のエンドポイントが、どの程度、後期臨床試験での有効性や安全性を予測できるのかをあらかじめ検討しておくことが極めて重要である。探索的なバイオマーカーを使う場合、事前にそれらの完璧なバリデーションを行うことは難しいかもしれないが、すでに薬効が確立した既存の薬剤などを持ちいて、バイオマーカーの変動率やそのバラツキを評価するとともに、(真の) 有効性との相関を探索するような研究も必要となるかもしれない。

4 ネガティブデータをどう扱うか：検出力からみた POC 試験の難しさ

POC 試験の難しさは、ポジティブな結果を得ることではなく、むしろ、観察されたネガティブなデータを、真にネガティブなデータとして確認することである。ポジティブデータから POC を確立して後期開発にむけた Go の決定をするのは、比較的簡単であろう。しかし、早期開発では、ネガティブデータをもって躊躇することなく No Go の判断を下せる POC 試験を組むことの方が難しい。ネガティブデータを受け入れるにあたり、重要

なポイントを二つあげる。ひとつめは、言うまでもなく仮説の重要性である。もしも、仮説そのものが臨床的にインパクトのないものであれば、POC そのものが成立しない。逆に仮説そのものにインパクトがあるのであれば、例えネガティブデータであったとしても、科学的にも開発戦略上も意味のあるデータとなりうる。ふたつめは試験が十分な検出力をもって適切に計画され、試験の実施の段階においてもクオリティーの高いデータが得られていることである。

5 検出力を上げる工夫

検出力を上げる方法は、いくつかあるが、試験デザインを工夫することで対応できる場合がある。

POC 試験デザインの工夫の例

- ・薬効が大きくなるような介入と集団を選ぶ
 - ✓ 例えば、1つしか用量を選択できないのなら、(安全性に問題ない範囲で) 可能なかぎり高い用量を用いるなど
 - ✓ 例えば、より大きなレスポンスの期待できる集団を選ぶ (健康人 vs 患者)
- ・有意水準を下げる
 - ✓ 例えば、両側検定でなく片側検定を用いることで、検出力はあがる。
- ・サンプル数を増やす
 - ✓ 検出力は、サンプル数に依存し上昇する。
- ・試験期間を長くする
 - ✓ 薬効が時間依存的に増加する場合のみ有効。

試験のデザインについては、実現可能性も考慮しないといけませんが、とくにサンプル数や試験期間などは、現実的には限界があることも多い。検出力を上げるもうひとつの重要な方法は、試験の実施レベルにおいて

- ・精度の高いデータを正確にとること

である。

よく control された試験を実施することで、データのバラツキを減らすことができれば、統計学的な効果量 (effect size) は大きくなり、結果的に検出力は大きくなる。精度の悪いデータを用いても、重要な意思決定はできない。

6 データの精度をあげるために： 臨床試験のインフラからみた改善点

POC 試験を含む早期臨床試験を実施する際には、計画された試験を正確かつ確実に実施し、精度の高いデータを出してくれる研究体制が身近に存在している必要がある。国内、国外の共通の悩みとしては、特に患者を対象とした第 I 相並みの controlled Study を実施できる施設が少ないことがあげられる。

特に国内の臨床試験実施施設の特徴をあげる。

- ・患者パネルを有する医療機関の多くは、外来で行う第 II 相、第 III 相試験には対応できても、第 I 相試験並みの入院下に頻回で正確なサンプリングをとるような臨床試験には対応できない。
- ・第 I 相試験施設の多くは、健康人の試験に特化しており、安定した患者パネルを有する施設は少ない。
- ・患者を対象とした早期臨床試験に特化した施設、医師や CRC が少ない。
- ・スタッフを育てるための教育システムがない。

などの特徴としてあげられる。

現時点では、日本を含めたアジア諸国は、POC 確立という部分での早期開発の経験が不足している事は否めない。残念なことに、日本の臨床研究者の間でも、基礎研究で生まれたコンセプトを臨床の POC として確立させる事の意義や重要性が十分に認識されていないし、それを現実の臨床の場で実現させるという発想にも乏しい。国内で発見されたメカニズムでさえも欧米で開発が先行するというパターン (いわゆる治験の空洞化) がこれ以上に進み、それが不可逆的な段階まで達してしまうと、POC は海外 (欧米) で確立することが完全標準となってしまうであろう。いま具体的に日本に求められているのは、question-based で patient-oriented な臨床試験を実施できるインベスティゲーターを育成し、彼らが活躍できる特殊な早期臨床試験にも対応できる臨床試験ユニットを整備することである。

米国の例をあげれば、National Institutes of Health (NIH) が展開するオープン型の研究病床、General Clinical Research GCRC が存在しており、米国のトランスレーショナルリサーチの拠点となっている。我が国においては、厚生労働省が「治験活性化計画」による治験

のインフラ整備を進めており、“高度に専門的な知識や経験が要求される等、実施に困難を伴う治験等を計画・実施できる専門部門及びスタッフを有し、基盤が整備された病院”としての「治験中核病院」を10施設、“治験中核病院や他の拠点医療機関、地域の医療機関とも連携して治験等を円滑に実施できる体制を有する医療機関”としての「拠点医療機関」を30施設選定した。

大分大学医学部附属病院（治験中核病院）では、我が国で臨床薬理学を講座として有している大学病院（浜松医科大学、愛媛大学、昭和大学、北里大学東病院、聖マリアンナ医科大学）と連携し、臨床研究を実施できる専門スタッフを養成するための教育（フェローシップ）と探索的な早期臨床試験を実施する基盤整備を進めている。特に患者を対象とした早期臨床研究をスムーズに実施する研究グループをつくるには、大学間の研究者だけの連携では不十分であり、地域で多くの患者の診療にあたっている医師の協力が不可欠である。そこで、大分大学では積極的に地域型治験ネットワーク（豊の国臨床試験ネットワーク）の医師と大学病院の連携を行っている。その上で、大学病院は、米国のGCRCをモデルとして、国内初のオープン型臨床試験施設（CTU：Clinical Trial Unit）を整備し、大学はもとより地域の医師が治験責任医師または分担医師として患者を対象とした早期臨床試験を実施する体制を構築している。CTUでは、早期臨床開発に詳しい臨床薬理専門医、ICUレベルの安全管理が可能な麻酔科専門医、イメージングを得意とする放射線科専門医などの専門医集団に加え Advanced CRC を配置、さらに、医師を含むスタッフの教育システムを開発している。“開かれた大学”が、地域の医師をパートナーとして迎えることにより、大学と地域医療機関の良さを融合させて、地域にねぎしたインベスティゲーターを育て、さらに産官学が連携することで、我が国においても、より多くの POC 試験が実施されることが期待される。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

総合臨床研究センターの設置に関する研究

分担研究者：野口 隆之 大分大学医学部附属病院副病院長
大分大学医学部麻酔学 教授

研究協力者：今井 浩光 大分大学医学部臨床薬理学 助教

須崎 友紀 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 助教

研究要旨：

国際的な早期臨床試験を行う上で、国内外との共同試験実施に即応できる一元化された事務局を持つことが望まれる。また、FDAなど外国規制当局からの監査にも対応可能であることが希望される。起こりうる有害事象に対して迅速かつ適切に対応できる機能を持つことは、早期臨床試験を行う上で不可欠である。これらの機能を有した総合臨床研究センターを設置する。

A. 研究目的

早期臨床試験が実施可能な体制を、大分大学医学部附属病院に設置することを目的とする。

B. 研究方法

大分大学医学部附属病院は早期臨床試験実施体制を整備した総合臨床研究センターを設置することを決めた。総合臨床研究センターには早期臨床試験に対応可能な臨床試験専用施設を併設する。

（倫理面への配慮）

総合臨床研究センターは、健常者も対象とした早期臨床試験を実施可能な臨床試験専用施設を持つ。早期臨床試験を行うにあたり、緊急時に対応できる体制を求められる。大分大学医学部附属病院では救急部・ICUなどの協力体制を整えることができ、早期臨床試験に参加した被験者の有害事象に対し、迅速かつ適切な対応を取ることが可能である。

C. 研究結果

1) 総合臨床研究センターの設置

平成19年度に早期臨床試験が実施可能な施設（クリニカル・トライアル・ユニット）を有する総合臨床研究センターを大分大学医学部附属病院に設置することが承認された。総合臨床研究センターは、麻酔科、救急部との連携を持ち、起こりうる有害事象に対して迅速かつ適切に対応できるよう救急部・ICUの協力を得られる体制を取ることができる。

2) クリニカル・トライアル・ユニットの設置

臨床試験を安全かつ合理的に行うため、大分大学医学部附属病院内に臨床試験専用施設（クリニカル・トライアル・ユニット）の創設を行った。このユニットは医師4名（うち臨床薬理学会指導医・認定医3名）、薬剤師1名、看護師8名、臨床検査技師2名、及び事務担当者2名より構成される。

同ユニットは、大分大学医学部附属病院1階西病棟の一部を改修することにより施設建設がなされた。面積は約381.9㎡であり、4つ

の試験室、ナースステーション、診察室、検体処理・保管室、被験者用ラウンジ、浴室、トイレを備えている。同施設のイラストを図に示す。また、この施設の他に、クリニカル・トライアル・ユニットの事務局、製薬会社のモニター待機室、及び会議室設置のために、附属病院敷地内に建築面積約 88.4 m²の別施設を建築中であり、平成 20 年 4 月末に完成予定である。

クリニカル・トライアル・ユニットは、特に治験の第 1 相試験実施を想定して整備を行った。4 つの試験室で最大 24 名の被験者を対象とする臨床試験を同時に行うことができる。被験者の安全性への配慮について、被験者の健康状態の急変が認められた場合、迅速な救急対応を行うためユニット内に呼吸用バッグ・バルブ・マスクや気管挿管用備品、除細動器を常備するほか、ユニットが大学病院内に設置されていることより、院内救急コール（ハリーコール）の利用、また必要により院内 ICU への移送・受け入れが可能となるシステムを構築した。また試験の確実な実施のため、特に検体保管については、-85℃の超低温フリーザーの設置、各保冷库に温度管理計の設置、また既定温度を外れると保冷库のアラームブザーに加えて、施設内ナースステーションのアラームも作動する設備を有し、採取した検体の確実な保管を図っている。これらの設備・システムにより、同ユニットにおいて質の高い臨床試験が、安全・確実に実施することが可能となった。

D. 考察

平成 19 年度に早期臨床試験が実施可能なクリニカル・トライアル・ユニットを有する

総合臨床研究センターを大分大学医学部附属病院に設置することが承認された。総合臨床研究センターの設置により有害事象に迅速かつ適切に対応できる早期臨床試験実施体制が整備された。

E. 結論

平成 19 年度に早期臨床試験が実施可能な施設を有する総合臨床研究センターを大分大学医学部附属病院に設置することが承認され、早期臨床試験を行う基盤が整えられた。来年度以降は、FDA など外国規制当局からの監査にも対応可能な英訳 SOP を備えた、国内外との共同試験実施に即応できる一元化された事務局の設置を目標とする。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

クリニカル トライアル ユニット



クリニカルトリアルユニット設立にあたり

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター センター長 **大橋 京一**

厚生労働省は平成19年度より新たな治験活性化5ヶ年計画を打ち出してきました。その一環で治験中核病院として全国の10医療機関を選定し、大分大学医学部附属病院は大阪以西で唯一の治験中核病院に選ばれました。その活動の一つとして、国立大学病院では初めて臨床試験専用病床であるクリニカルトリアルユニットを当院1階西病棟に開設することになりました。我が国のアカデミアにおける臨床試験実施体制は必ずしも充実しているとは言えません。隣国の韓国では国策としてクリニカルトリアルセンターが大学病院等に設置され、国際共同治験実施数が右肩上がりに増加しています。我が国でこの状況を放置すれば、近隣のアジア諸国に追い越されかねません。大分大学医学部附属病院ではクリニカルトリアルユニットを設置し、早期臨床試験から国際共同治験まで病院を挙げて取り組む予定になっています。このクリニカルトリアルユニットには専任のCRC（臨床研究コーディネーター）等が配置されており、また、救急部、各専門医とも協力体制がとれ、安全で質の高い臨床試験を実施することが可能です。我々は国民の皆様々に画期的な医薬品をいち早く届けることにより、福祉の向上に努めたいと考えております。これからクリニカルトリアルユニットをどうぞ宜しくお願い致します。



大分大学医学部附属病院臨床薬理センター
副センター長 准教授 クリニカルトリアルユニット長 **森本 卓哉**

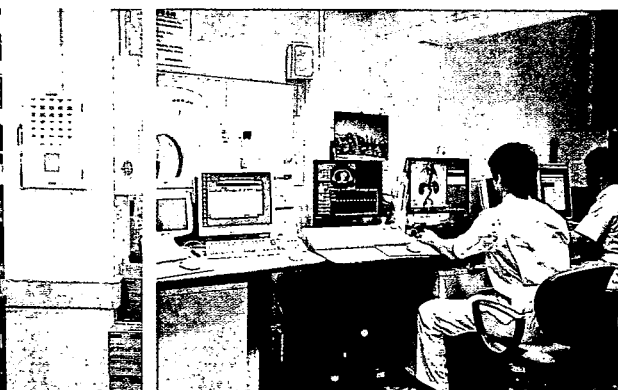
これまで日本では、臨床薬理試験をはじめとする早期臨床試験を行う施設は民間のクリニックや病院に限られており、ICUや最新の診断装置など高度な医療施設を備えた大学病院が携わることはほとんどありませんでした。このことは日本で画期的なエビデンスが生まれにくく、現在欧米の標準的な新薬の約3分の1が日本で認可されていない（日本の患者さんに処方することができない）という深刻な事態の原因となっています。たとえ日本で開発された医薬品であつてもまず欧米で治験が行われ、ある程度の年月（数年）が経たないと日本で治験ができないことは、よい薬を1日でも早く待ち望んでいる患者さんに大きなデメリットです。このたび、大分大学では、大学病院内に臨床試験専用ユニットを設け、臨床薬理学専門医、各臨床科の専門医はもちろん、豊の国臨床試験ネットワークの参加医療施設の専門医の協力のもとで、治験や臨床試験をより安全にかつ確実に行って、患者さんの日常治療に役立つ仕組みを構築します。医療スタッフは第Ⅰ相臨床試験を経験し、質の高い研究体制を整備しております。開学以来「大分といえば臨床薬理」と呼ばれる伝統を引き継ぎながら、今後とも患者さんに役立つ臨床研究や治験の実施体制の構築に向けて努力いたします。どうぞよろしくお願い申し上げます。



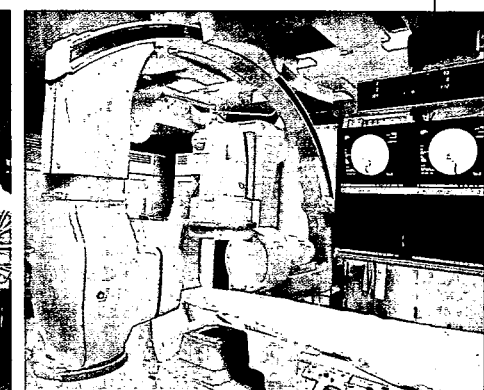
院内施設 さまざまな臨床試験を行うための充実した設備。



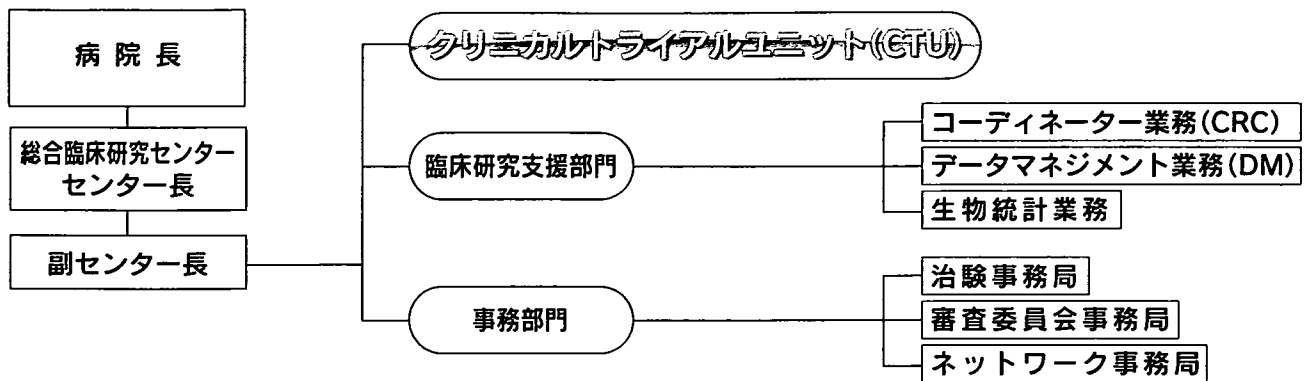
ICU



高速CT室

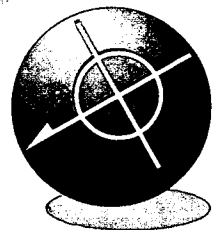
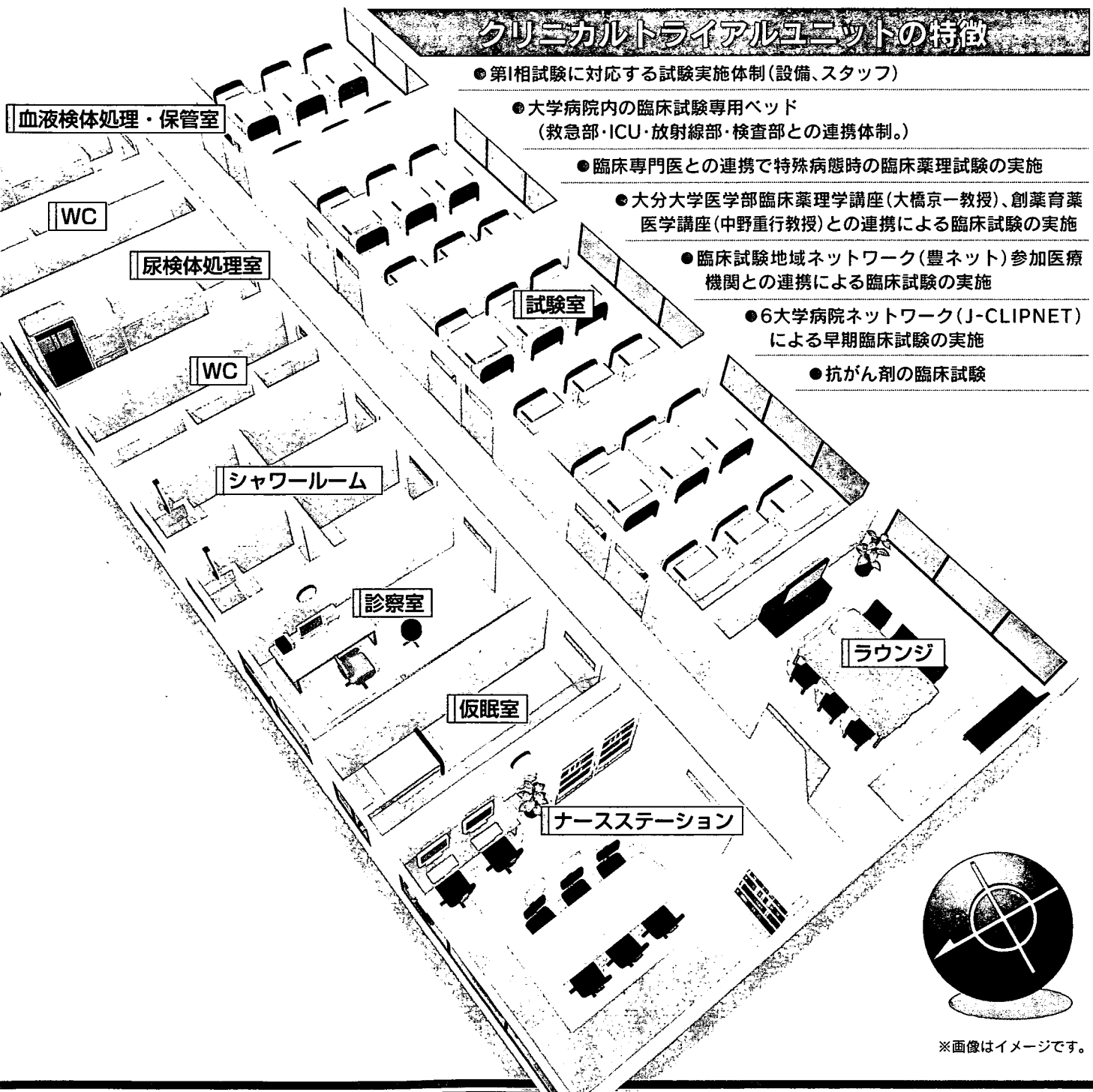


血管造影室



クリニカルトリアルユニットの特徴

- 第I相試験に対応する試験実施体制(設備、スタッフ)
- 大学病院内の臨床試験専用ベッド
(救急部・ICU・放射線部・検査部との連携体制)
- 臨床専門医との連携で特殊病態時の臨床薬理試験の実施
- 大分大学医学部臨床薬理学講座(大橋京一教授)、創薬育薬
医学講座(中野重行教授)との連携による臨床試験の実施
- 臨床試験地域ネットワーク(豊ネット)参加医療
機関との連携による臨床試験の実施
- 6大学病院ネットワーク(J-CLIPNET)
による早期臨床試験の実施
- 抗がん剤の臨床試験



※画像はイメージです。

施設概要

ユニット長 森本 卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター准教授、医学博士)
 スタッフ
 医師 5名 (日本臨床薬理学会指導医・認定医4名)
 薬剤師 1名 (医学博士)
 看護師 8名 (日本臨床薬理学会認定CRC 1名)
 臨床検査技師 2名
 事務 2名

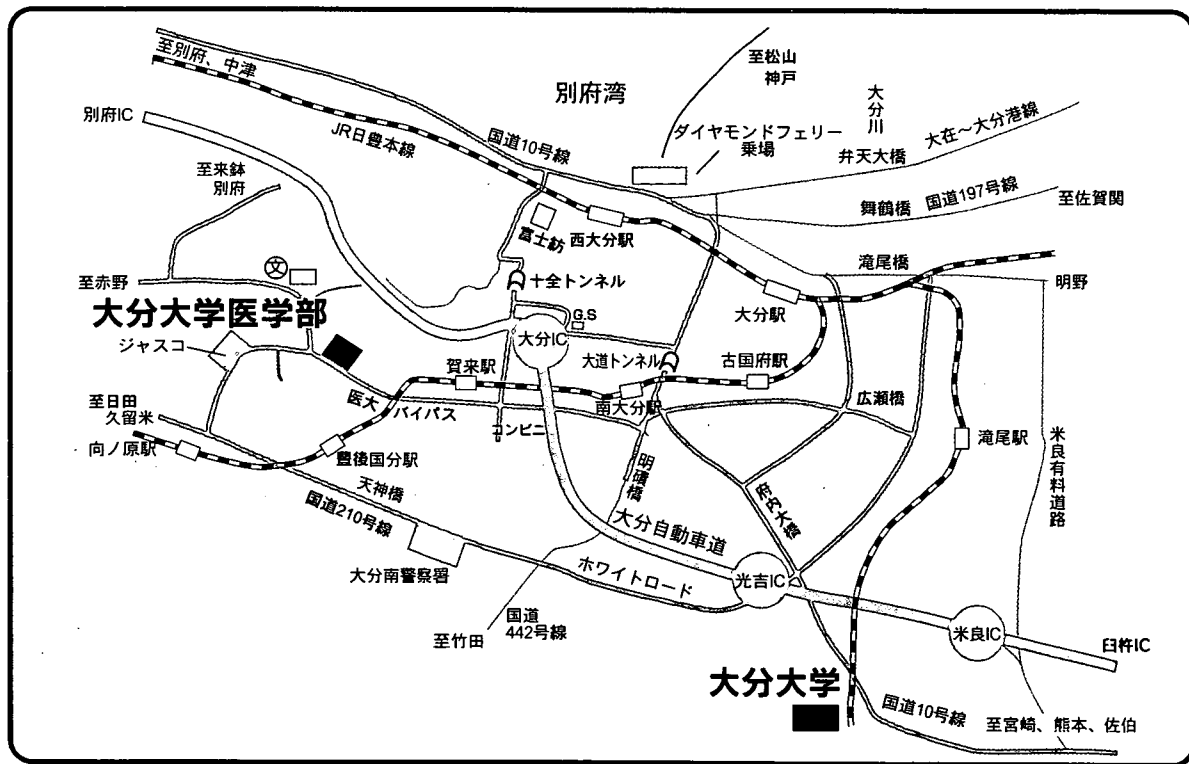
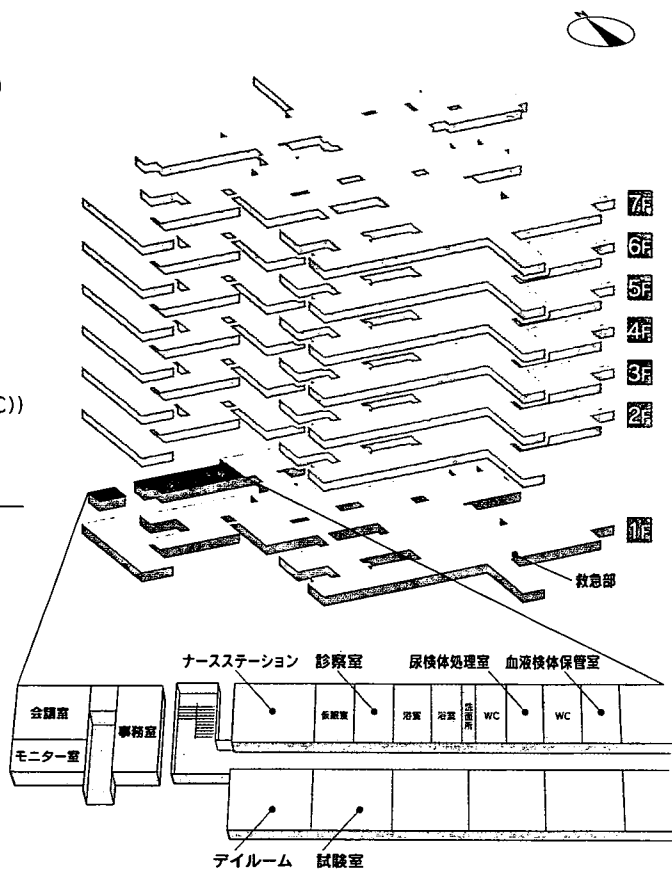
病床数 29床

施設 試験室、テイルーム、浴室、トイレ、洗面所、洗濯機

設備 ナースステーション、診察室、検査室、検体処理室
 事務室、モニター室、会議室(別棟)
 検体保管庫(保冷庫2機、フリーザー(-30℃)、超低温フリーザー(-85℃))
 温度記録計装備、自家発電源接続
 遠心分離機、血糖測定機、心電図モニター

実施可能検査

- 臨床検査
 - 血液検査(血算、生化学、凝固機能、血液ガス、その他特殊検査)、
 - 尿検査(一般、沈渣、クレアチンクリアランス、その他特殊検査)
 - 標準12誘導心電図、ホルター心電図、モニター心電図、負荷心電図
 - 血圧、立位血圧
 - 呼吸機能検査
 - 超音波検査
 - 脳波検査
 - フリッカーフュージョン検査
- 放射線検査
 - X線単純撮影/断層撮影、CT、MRI、各種造影検査、RI検査
- 内視鏡検査
- 心理検査
- 薬物濃度測定
 - 薬物動態解析
 - 遺伝子多型解析



所在地 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
 電話 097-586-6290(直通) 097-549-4411(病院代表) FAX 097-586-6290
 e-mail kenjouruna@med.oita-u.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

マイクロドージング研究など、放射線医学領域における臨床試験の体制整備に関する研究

分担研究者 森 宣 大分大学医学部附属病院放射線部・放射線科 教授
森本 卓哉 大分大学医学部附属病院
臨床薬理センター 副センター長、准教授

研究要旨

本研究では、中核病院における機能のひとつとして放射線医学領域における臨床試験が円滑かつ効果的に行うための体制整備に関する調査および考察を行った。今年度は具体的に（１）英国における放射線医学技術を用いた薬物動態研究の視察調査、および（２）株式会社加速器分析研究所とのタイアップによるマイクロドージング研究セミナーの開催を行い、厚生労働省が平成19年12月に公表した「マイクロドージン臨床試験の実施に関するガイダンス（案）」を参考にしながら、大分大学病院で野の放射線医学領域における臨床試験の実施体制を整備している。

A. 研究目的

近年の医薬品開発において、より早期に医薬品のヒトにおける有効性や安全性を確認するための surrogate endpoint として有効な Biomarker を測定するために、 C^{11} や C^{14} など、放射線医学技術を用いた薬物動態研究の重要性が増している。前者では脳内の受容体占有率から向精神薬の最適投与量の探索を行う PET などの分子イメージング研究や、後者では全身の分布や代謝産物を測定することができる AMS などのマスバランス研究が行われている。今回の研究では、放射線医学領域における臨床試験の体制を整備するために、以下の調査および考察を行った。

B. 研究方法

本年度は、海外の状況を確認する目的で英国 GlaxoSmithKline Clinical Imaging Centre (GSK) への視察とマイクロドージング研究セミナーの開催を行った。

C. 研究結果

(1) 英国 GSK imaging center への視察
英国における放射線医学を応用した代表的な施設である、GSK Clinical Imaging Centre を訪問、研究所内を見学した。GSK Clinical Imaging Centre (CIC) は、2002年にGSK社が、Hammersmith Hospitalに隣接する形で設立に着手、2007年6月に開設した、画像診断・イメージング技術による創薬開発研究のための研究所である。同病院には画像診断のエキスパートが多数おり、また病院と隣接する大学 Imperial College, London (ICL) とも連携し、また英国王立医学研究協会 (Medical Research Council's: MRC) の臨床科学センター (Clinical Sciences Centre: CSC) からもスタッフが参画し、産官学の連携が強化された形で複数のプロジェクトが進められている。
CICは年間にMRIは1500回、PETは1000回のスキャンが実施可能である。イメージング技術、放射化学、放射薬学、生物学、物理学などの

専門家、サイクロトロン技術者、医師・臨床研究者、看護師、Data Manager、運営スタッフなどの専門家75名が勤務している。

イメージング技術を駆使してGSK社における創薬・臨床開発を効率化すること、イメージング技術のエキスパートのセンターを確立すること、などを目標として複数のプロジェクトが遂行されている中、CIC、GSK、ICLは、10年計画の共同研究計画に合意した。倫理委員会の運営と、PETを応用した創薬開発の技術的側面について説明を受けた。CICでは中枢神経系の疾患に特に焦点をあて、PETリガンドの開発から、健康人・患者を対象としたPOC

(proof of concept) studyまで、CICとHammersmith Hospitalとの連携により進められている。

英国では研究実施者側は中央で審査すべきものに関しては中央組織(COREC: Central Office of Research Ethics Committee、最近の組織統合でNREC: National Research Ethics Committeeと改称された)に、倫理委員会についての希望を記載し提出する。中央組織は、審査が特定の委員会に偏ることがないように振り分けをする。英国では放射線防護の観点から臨床研究における被ばく線量を評価する国に1つの委員会があり、これによって被ばく線量の安全性が評価されるが、これに加えて、Hammersmith Hospitalの倫理委員会には放射線防護の専門家が参加しており、被験者の安全性が確保されている。

(2)マイクロドージング研究セミナーの開催
J-CLIPNETサテライト会議として、マイクロドージング研究セミナーを開催し、意見交換を行った。これまで国内ではAMS (Accelerator Mass Spectrometry 加速器質量分析法) を用いたマスバランス試験が行われた例はほとんどなく、世界で30ある加速器分析器装置で実際

に臨床試験や治験が行われたのは、専ら米国および英国であり、国内製薬企業も海外で治験を行っている現状が紹介された。上記の原因として、日本では具体的なガイドラインがこれまで策定されていなかったことが一因としてあげられるが、平成19年12月に厚生労働省が「マイクロドージング臨床試験の実施に関するガイダンス(案)」を公表し、国内でのAMS臨床研究が進むきっかけとなると思われる。また放射線同位元素の取り扱いや被験者に対する放射線量の制限等が話し合われ、今後ガイダンス(案)の確定や法制化を踏まえて、安全かつ効果的に臨床試験や治験を行うことの体制整備に向けた検討を行った。

D. 考察

英国の視察では、多くのドラッグシーズを保有している企業が分子イメージング技術を応用して効果的に臨床研究を実施している体制を調査することができた。AMS研究については、これまでマイクロドージング試験のみに主眼が置かれていたが、第I相試験でfirst in manの段階からある程度step upした段階で、代謝物のプロフィールやマスバランス試験を挿入(平行)して行うことはヒトにおける薬物特性を早期に把握するという目的に合致し、AMSを医薬品開発に臨床応用する必要性は大きいと考える。本学においても「マイクロドージング臨床試験の実施に関するガイダンス(案)」の確定および法制化を待って、安全かつ効果的な実施ができるように検討を行っている。大分大学医学部臨床研究審査委員会では学内外の放射線医学の専門家に意見を求めることができることはもちろん、必要に応じて外部の専門的な第三者機関施設の審査委員会に審議を依頼することを可能となるようにSOPを改訂した。

E. 結論

中核病院における機能のひとつとして放射線医学領域における臨床試験が円滑かつ効果的に行うための体制整備に関する調査および考察を行った。次年度は「マイクロドージン臨床試験の実施に関するガイドンス（案）」の確定を踏まえて、安全かつ効果的な実施ができるように実施体制をさらに拡充させたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- [1] 森本卓哉 臨床薬理が臨床・研究・キャリアに役立つために、若手臨床薬理を考える会主催「臨床薬理が作る、臨床薬理の夢」、栃木、2007.11.30
- [2] 森本卓哉「治験中核病院としての取り組み」平成19年度 治験推進地域連絡会議 福岡 2008.1.12
- [3] 森本卓哉 マイクロドージン臨床試験の実施に関するガイドンス. J-CLIPNET サテラ

イト会議. 2008年3月 東京

- [4] Morimoto T, Kotegawa T, Inano A, Uemura N, Nakano S, Ohashi K. Toyo-no-kuni Clinical Trial Network-a report from Oita, Japan. Abstracts of the Third Cheina-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Dalian, China, August 24th 2007
- [5] Inano A, Horikawa I, Hatakeyama E, Sumiyoshi T, Oshiba I, Amamoto T, Sato W, Masuda M, Morimoto T, Nakano S, Ohashi K. A pilot study to validation of patients support system, RtimeR, as a reliable tool for close-monito-ring of clinical researches. Abstracts of the Third Cheina-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology. Dalian, China, August 24th 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

J-CLIPNET サテライト会議

日米 microrodosing 研究の現況

“Microdosing Studies in US and JAPAN”

日時: 2008年3月7日(金) 10時~12時

会場: TKP東京駅八重洲ビジネスセンター

司会: 森本卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター)

稲野彰洋 (大分大学医学部創薬育薬医学)

10:05~10:20 「マイクロドージング研究のガイドラインについて」

森本卓哉 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター)

10:20~10:35 「加速器分析研究所の取り組み」

宮岡貞次先生 (加速器分析研究所 研究開発部長)

10:35~11:15

特別講演

「Trend of Micodosing study in US」

Yue Huang, Ph.D. (Roche Palo Alto)

Associate Director in Clinical Pharmacology

講演 30分 質疑応答 10分

11:15~ 総合討論

J-CLIPNET サテライトセミナー

米国 exploratory IND に関する講演会

日時：平成 20 年 3 月 7 日(金) 18:30~20:30

会場：TKP 東京駅八重洲ビジネスセンター カンファレンスルーム 1A
東京都中央区京橋 2-9-2 第 1 ぬ利彦ビル
(JR 東京駅「八重洲口」より徒歩 6 分)

司会：上村尚人(大分大学医学部創薬育薬医学)
稲野彰洋(HEART / 大分大学医学部創薬育薬医学)

「Project management in US: Is Faster always Better, exploratory vs. traditional IND」

Yue Huang, Ph.D. (Roche Palo Alto)

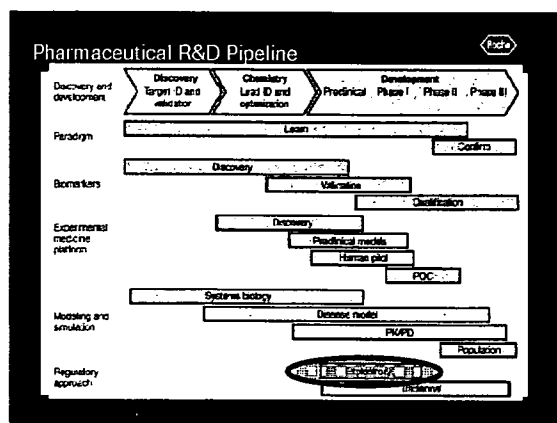
Associate Director In Clinical Pharmacology

Is Faster Always Better

The Pros and Cons of Integrated/Accelerated Phase I

*Yue Huang, PhD
Tolmar
March 2008*

ASCP 2007 Annual Meeting
Anaheim, CA | March 22, 2008



Focus on Early Clinical Development – Phase I/II

*“Administration of drugs for the first time to man is as much an art as a science with an important contribution from each”
(Posvar and Sedman, JCP 1989)*

*“With our present state of knowledge, we cannot provide a realistic and reasonable algorithm for ascertaining first-time-in-human doses: any decision tree would be too unwieldy. There are several rules of thumb that do have a place in evaluation and decision-making process, however”
(Boxenbaum and DiLea, JCP 1995)*

*“Today, there appears to be as many methods of conducting first-time-in-human studies as there are pharmaceutical companies and scientific and academic institutions, and the method chosen is more a result of habit and preference than a well-founded scientific and statistical rationale.”
(Buoen et al., JCP 2005)*

The Pros (and Cons?) of Innovative Phase I Trials

Hisham Abdallah
Clinical Pharmacology
Roche Palo Alto

We know much more now than we did 15 years ago, but...

- New compounds entering Phase I today have <10% chance of reaching market, compared to ~15% chance 15 years ago
- New NME submissions remain flat, despite doubling R&D expenditure to >\$1.5B per launch

Why?

A wise man once said...

“As we know,
There are known knowns. These are things we know that we know.
There are known unknowns. That is to say, there are things that we know we don't know.
But there are also unknown unknowns. There are things we don't know we don't know.”