

立した際 Screening Phase I 試験を導入することが議論はされましたが、日欧は受け入れる状況になく、Screening Phase I 試験は米国だけが承認する状態が続きました。

2001年には Screening-IND マニュアルが米 FDA から通知され、3日程度の連投まで可能になりました。EUでは同年にEU指令が出て、英国にとっては非常に具合の悪いことだったと思いますが、2004年からすべての臨床試験に当局の審査が必要になりました。2009年3月12日のBBC インターネットニュースは、2004年のEU指令適用開始以来、英国で実施される臨床試験の割合が1/3に激減したことを報じています\*3。

2003年にMD試験がEUで認可されました。MD試験は、英国では1997年頃から規制外で実施されていたので、新たに規制がかかったともいえます。2006年には米国で、3種類の探索的臨床試験についての Exploratory-IND ガイダンスが通知され、MD、7日間までの連投、しかも薬効用量までの試験、さらにMOA (mechanisms of action) 試験も認められました。

日本ではこのような情勢を受けて2008年にMD試験のガイダンスが通知されています。さらに2009年6月にICH-M3 (R2) ガイダンスの合意が成立し、5種類の早期探索的臨床試験が掲載されています。これまでに認可された早期探索的臨床試験は6種類あり、そのうち3種類まではFDAによるもので、これらにEUの2003年のMDの認可、日本の2008年のMDガイダンスが加わり、これらの集大成として2009年6月の、5種類の早期探索的臨床試験の合意が成立したことがわかります\*2。

このICH-M3 (R2) ガイダンスは、臨床試験を実施するための非臨床試験のガイダンスですから、基本的には非臨床試験の項目名が並んでいます。しかし今回の改訂で注目すべきことは、例えば「6. ヒト初回臨床投与量の算定」、

「7. 早期探索的臨床試験」のように、内容的には完全に臨床試験に関する項目が追加されたことです。特にIRB (治験審査委員会) に関係しておられる先生方は、早期探索的臨床試験の審査をする場合、その基準となる規制はICH-M3 (R2) ガイダンスしかないことに注意していただきたいと存じます。

このガイダンスの「7.1 マイクロドーズ臨床試験」に2種類、「7.2 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験」に1種類、「7.3 反復投与臨床試験」に2種類、合計5種類の早期探索的臨床試験のアプローチが書いてあります。今回ICH-M3 (R2) ガイダンスに新たに追加された項目としては、他に免疫毒性、光毒性、薬物乱用、配合薬などもあります。

### 3. 早期探索的臨床試験の内容： アプローチ1, 2

早期探索的臨床試験のアプローチ1はMD試験で、内容は2008年の日本のガイダンスとほぼ同じです (Table 1)。1つの動物種、通常はげっ歯類の、拡張型単回投与毒性試験が必要です。臨床投与回数は単回、またはそれを1日以内に分割して投与することができます。投与量の上限は100 $\mu$ g/man、かつ、薬理学的活性用量の1/100以

Table 1 早期探索的臨床試験アプローチ1：  
マイクロドーズ臨床試験

- 試験の実施には1種 (通常げっ歯類) の拡張型単回投与毒性試験が必要。遺伝毒性試験は不要
- 臨床投与回数：単回または同量を分割投与
- 初回及び最高用量：同一。総量100 $\mu$ g/man以下、且つ薬理学的活性用量の1/100以下
- 血中薬物濃度測定：超高感度測定法を用いる  
Hot法：<sup>14</sup>C 標識薬物とAMS (加速器質量分析法)  
Cold法：非標識でLC/MS/MS測定法
- 組織局在：ポジトロン核種標識、PET使用

\*3 BBC [Internet]. London : The British Broadcasting Corporation. Wilkinson E. EU red tape 'blocks drug trials' ; 2009 Mar 12. Available from : <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7939606.stm>

下という微量です。

血中薬物濃度測定は、投与量が低いので高感度の測定方法が必要です。hot法とcold法があり、hot法は<sup>14</sup>Cで標識をしてAMS(加速器質量分析法)で分析します。cold法は通常のLC/MS/MSで測定します。組織内局在はポジトロン核種で標識した薬物を投与してPETで測定・撮影します。

MD試験の安全性について補足しますと、MDは非常に微量であるという特徴があります。投与量上限の100 $\mu$ g/manというのは風邪薬の1日分の約1/15,000、これは毎日1回経口で40年飲み続けても、まだ合計量が風邪薬1日分にもならないくらい微量です。毒性に関しては拡張型単回投与毒性試験を行います。これで毒性が発現した場合、無毒性量(NOEL)を求めてその1/100以下とします。また、<sup>14</sup>Cで標識されている場合その放射能を気にする方がおられますが、これは規制緩和があり、製造はもちろん制限区域内で行いますが、出荷後は微量であるため、10MBq未満、10kBq/g未満は規制がかかりません。EUMAPP(EU Microdose AMS Partnership Programme)の実例ですが、100 $\mu$ g=7.4kBq(200nCi)を投与します。この量は1,350名分の投与量までは、輸送、投薬、採血、測定のすべてが規制外ですので、どの実施医療機関でもこの試験は実施できることになります。

アプローチ2というのは、このMDを5回まで

Table 2 アプローチ2: マイクロドーズ臨床試験の5回までの反復

- 実施には1種・7日間反復投与毒性試験が必要
- 臨床投与回数は最大5回、総投与量 500 $\mu$ g以下
- 1日最大投与量と初回投与量は同じで、100 $\mu$ g
- 半減期の6倍以上の休薬期間が必要、且つ
  - 各用量100 $\mu$ g以下
  - 薬理的な作用量の1/100以下
  - 毒性発現の場合、NOELの1/100以下

反復できます(Table 2)。これをクロスオーバー等で投与量を変えて何度も投与するという場合ですが、臨床投与回数は最大5回、総投与量が500 $\mu$ g以下で1日最大投与量は100 $\mu$ g、半減期の6倍以上の休薬期間を置いて反復するという縛りがあります。あとの縛りは単回のMDと同様です。

#### 4. 早期探索的臨床試験の内容： アプローチ3, 4, 5

アプローチ3は準薬効量まで上げてよいが、単回投与です(Table 3)。実施には安全性薬理試験、拡張型単回投与毒性試験2種、遺伝毒性試験(Ames試験)が必要です。単回投与の臨床試験ですが、ワンステップごとにその前の投与例を参照して投与量を上げていくことができます。臨床最大投与量についての記載はありますが、初回投与量は具体的には書いてありません。最大投与量には、動物のNOELの曝露量の1/2までという縛りがあります。

アプローチ4ですが(Table 4)、実施には安全性薬理試験、2種の2週間反復投与毒性試験、および遺伝毒性試験が2種類必要です。臨床投与期間は14日間まで、投与量は治療用量まで、最大耐量(MTD)を評価することは目的としていません。アプローチ4の最大の特徴は、動物で毒性がまったく出なくても臨床試験は可能と書いて

Table 3 アプローチ3: 準薬効量単回投与の早期探索的臨床試験

- 実施には安全性薬理試験、拡張型単回投与毒性試験(2種)、遺伝毒性試験(Ames)が必要
- 単回投与の臨床試験であるが、被験者を変えて用量増加が可能
- 臨床初回投与量: 具体的記載なし
- 臨床最大投与量: ヒトで副作用がなく、動物で認められた毒性がもしヒトで出現しても、モニタリング可能、可逆的、軽微であると予想される場合、より感受性の高い種でのNOELの曝露量の1/2まで

あることです。これは従来のPhase I 試験の概念からすればまったく意外と思われる方もおられると思います。

ただし、動物試験で確認された毒性と血中薬物濃度 (AUC) に応じて臨床初回投与量と最大投与量に縛りがあります。動物種2種ともに毒性が認められなかった場合、1種に毒性が認められた場合、2種に毒性が認められた場合でそれぞれ条件が違います。前二者の場合には、NOAELにおけるAUCの1/50以下から始めて、最大投与量は、2種ともに毒性なしのケースは、両動物種の最大曝露量 (AUC) の低い方の1/10以下、もちろん投与量の種間補正をします。1種に毒性がみられたケースでは、毒性を示した動物種のNOAELのAUCと毒性を示さなかった動物種の最高用量のAUCの1/2の、どちらか低い方という条件になっています。ただし、2種ともに毒性が出た場合には、早期探索的臨床試験から離脱させて通常の基準で毒性評価をします。

アプローチ5は、米国で既にExploratory-INDのもとで実施されている条件と同じなので、私はこの試験を勝手に「米国型」と名づけています (Table 5)。その最大の特徴は、非げっ歯類試験の目的が「毒性が出ないことの確認」にあるという点です。普通の毒性試験は毒性を出すために実施しますが、ここではげっ歯類の無毒性量では非

げっ歯類試験で毒性が出ないことを確認します。このような条件にしてある理由は、必要な薬物量が少なくて済むことです。また2種で無毒性量がわかれば上限用量が決まるので、すぐに臨床試験ができるという、非常に米国的な考え方です。

アプローチ5の初回投与量と最大投与量は、通常の場合はNOAELのAUCの種間補正をして1/50以下から始めて、非げっ歯類のNOAELのAUC、またはげっ歯類のNOAELでのAUCの1/2のいずれか低い値以下とします。例外的なケースでは、条件は幾つかありますが、上記の縛りを超えて投与量を増加させてもよいという自由度があります。

## 5. MD 試験の実施状況

次にMD試験の実施状況について報告します (Table 6)。英国、米国、日本でもAMSで測定する受託研究機関があります。MD試験は開発のごく初期に行われる試験なので、知的財産の保護のためにデータはほとんど公開されていません。2009年の臨床薬理学会で小野薬品工業のデータが一部公開されましたが、これは非常に稀な例です。公開されている公的な共同研究がいくつかありますが、ほとんど既発売品によるデータです。よく知られるCREAM Studyは数年前に5種類の

Table 4 アプローチ4：2週間まで、薬効量までの反復投与の早期探索的臨床試験

- 実施には安全性薬理試験、2種の2週間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験 (Ames・染色体) が必要
- 臨床投与期間は14日まで、投与量は治療用量まで。最大耐量 (MTD) を評価することを目的としない
- アプローチ4の最大の特徴は、動物で毒性が全く検出されなくても臨床試験が可能であること
- ただし、動物試験で確認された血中薬物濃度 (AUC) に応じて、臨床初回投与量と最大投与量に“しぼり”がある

Table 5 アプローチ5：2週間まで、臨床用量までの早期探索的臨床試験 (米国型)

- 実施には安全性薬理試験、遺伝毒性試験、げっ歯類2週間反復投与毒性試験、非げっ歯類毒性感受性試験が必要
- アプローチ5の最大の特徴は非げっ歯類試験の目的が「毒性がでないことの確認」にあること
- 非げっ歯類試験の用量：げっ歯類NOAELの1用量、投与期間は最短3日間、臨床投与期間以上、最長14日 (→必要な薬物量が少なくて済む)

既発売品で終わっています。EUMAPPという共同研究は6種類の既発売品で最近終わりました。現在進行中のものがAPDD (Association for Promoting Drug Development, 一般社団法人医薬品開発支援機構) によるもので、約20種の既発売品を使うものです。杉山雄一先生が代表です\*4。

MDというと、臨床用量との間で線形性への懸念を口にする人が多いのですが、MDと臨床用量の比較可能な25種類の薬物のうち21種類、つまり84%で線形性があったという報告\*5があります。

## 6. EUMAPP 共同研究の結論とまとめ

EUMAPPはヨーロッパ共同体のEU Microdose AMS Partnership Programmeの略です。すべてAMSを使って7種類の薬物について測定しています。そのうち1種は開発中止品で、これは何か問題があったらしく結果は未発表、残りの6種類について研究が終わっています。それぞれの薬物には選択理由があり、例えば、Paracetamol (アセトアミノフェン) は、最初から線形性がないことを予想して選んでいます。

試験のデザインですが、投与期間は3つで、クロスオーバーで3回投与しています。投与期間1では経口のMD、2では静注のMD、3では静注のMDと経口の臨床用量の同時投与です。1と3を比較すると、経口のMDと臨床用量との線形性がわかります。また、2と3を比較すると、静注の線形性がわかるというデザインになっています。報告書には21もの表があり、1つの薬物についてパラメーターの表が最大4つあります。

時間の関係で詳述しませんが、EUMAPPの結論のみ示します (Table 7)。あらかじめわかっていた1例を除くすべての薬物において、静脈内MD投与後のデータは、半減期、クリアランスおよび分布容積を非常によく予測した。経口投与の予測性は、静脈内投与の場合ほど良くなかったが、得られたデータは非常に有用なものであったとされています\*6。

Table 6 マイクロドーズ臨床試験の実施状況

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 英国のXceleron社, 米国のAccium社・Vitalea社, 日本の加速器分析研究所などが受託 (AMS)</li> <li>● 大企業はMD試験を活用しているが, 知的財産権保護のため, データは殆ど公開されていない</li> <li>● 公開用のMD共同研究:             <ul style="list-style-type: none"> <li>★ CREAM Study (5種の既発売品)</li> <li>★ EUMAPP共同研究 (6種の既発売品)</li> <li>★ APDDのMD臨床試験共同研究 (約20種の既発売品) が進行中, 代表: 杉山雄一 (東大教授)</li> </ul> </li> <li>● 線形性への懸念: MDと臨床用量の比較可能な25種の薬物のうち, 21種 (84%) で線形性あり</li> </ul>
---

Table 7 EUMAPP MD 共同試験の結論

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全ての薬物において, 静脈内マイクロドーズ投与後のデータは半減期 (t1/2), クリアランス (CL) 及び分布容積 (V) を非常に良く予測</li> <li>● 経口投与データの予測性は, 静脈内投与の場合ほど良くなかったが, 得られたデータは全て, 候補化合物を次の開発段階に上げるか開発中止するかの判断を可能にするものであった</li> <li>● 予測性がそれほど良くない場合でも, データはマイクロドージングの有用性に関する我々の理解に大いに貢献した</li> </ul>
--

\*4 APDD共同研究の最新情報は、NEDO研究プロジェクト部門発行の「NEWS Letter」(最新号は2010年11月12日発行の第4号)に掲載。なお、これは「一般社団法人医薬品開発支援機構」のホームページからもダウンロードできる。

\*5 Outsourcing-Pharma.com [Internet]. Montpellier : Decision News Media SAS ; c2000-2010. Barnes K. New data adds weight to case for microdosing ; 2008 Jun 24. Available from : <http://www.outsourcing-pharma.com/Preclinical-Research/New-data-adds-weight-to-case-for-microdosing>

\*6 EUMAPP共同研究分野の最終報告書の筆者による翻訳が、「創薬技術の革新 マイクロドーズからPET分子イメージングへの新展開」(杉山雄一, 山下伸二, 栗原千絵子, 編. メディカルドゥ ; 2010 Oct.)に掲載されている。

以上をまとめますと (Table 8), 正規のPhase I 試験の前に臨床用量まで投与し, 薬物動態, 薬力学, および初期の安全性情報まで入手して開発可能性の判断を行う, 「早期探索的臨床試験」に関する日米欧三極の合意が成立しています。[CH-M3 (R2) ガイダンス改訂版 (2010年2月に通知) に5種の早期探索的臨床試験が掲載されて活用が期待されています。

MD 試験の有用性を確認するための公開情報

Table 8 まとめ

- 正規のPhase I 試験の前に, 臨床用量まで投与し, 薬物動態, 薬力学, 及び初期の安全性情報まで入手して開発可能性の判断を行う, 「早期探索的臨床試験」に関する日米欧三極合意が成立
- ICH-M3 ガイドライン改訂版に5種の早期探索的臨床試験が記載され, 活用が期待されている
- MD 臨床試験の有用性を確認するための公開研究の CREAM Study, EUMAPP 共同研究 (AMSのみ) が終了, 続いて国内でも APDD による史上最大規模の MD 共同研究が進行中

CREAM Study, EUMAPP Study に続いて, 国内でも APDD による史上最大規模の MD 共同研究が進んでおり, hot あるいは PET の試験も含まれています。おそらく今年2010年から2011年にかけて次々発表されるものと思われます。

<質疑応答>

Q 例の放射性物質の規制は日本のものですか, ヨーロッパの規制ですか。

馬屋原 日本の規制です。日本でも既に放射性物質の規制のかからないMD 試験が行われています。

Q この早期探索的臨床試験を, いわゆる民族差, 内因性ファクターの相違を見るのに利用できるのではと思いますが, いかがお考えでしょうか。

馬屋原 今回, 話をするように私に依頼されたのは, その点が将来の課題になることを見越していることだと思っています。特に厚生労働省は, なるべく早期の段階から国際共同治験を開始するよという考え方を発表しています。どこの民族で行うのが良いか, 具合が悪いかという当たりをつけるのにMD 試験は有用と思われます。

\* \* \*

## グローバル開発における早期探索的臨床試験の 位置づけとわが国が直面する問題

Early clinical trials in global development:  
Current status and problems that Japan faces



上村 尚人

Naoto Uemura

大分大学医学部創薬育薬医学

Department of Pharmaceutical Medicine, Faculty of Medicine, Oita University

### 1. 「治験の空洞化」現象の発生

現在盛んにグローバル同時開発が進んでいます。2007年の第1回国際共同治験推進会議<sup>\*1</sup>の頃は、まだ日本の開発とグローバルな開発は全然違うものとして扱われていました。その後、様々な議論を経た後、厚生労働省から「国際共同治験に関する基本的考え方について」<sup>\*2</sup>が出て、第I相試験等において安全性やPK (pharmacokinetics), PD (pharmacodynamics) の類似性が確認できるのなら後期試験を開始してもよいということになりました。Phase II, Phase III 試験を日本も含めて世界共同で開発することが可能になってきています。

ドラッグラグは解消の方向に向かっていますが、新たな治験の空洞化現象も起きています。日本を後期グローバル試験に参加してもらうためには、今の流れでいくと海外でPhase I を実施し、proof of concept (POC) 等までいって、そこから同時開発で日本を含むPhase II, Phase III が始ま

ることになります。このモデルだと早期の臨床試験やPOCは海外で行われることになるのです。日本人の第I相試験は、海外の追試というか、似たような試験を繰り返して薬物動態の類似点をみればよいということになってしまっているわけです。それも必ずしも日本でやらなくてもよい、海外の施設で日本人の試験をすることも可能になっています。

今後は視点を変えて、日本でPhase I, POC を行って、日本でオリジナルなものが海外に行くモデルの推進も考えるべき時期にきていると思います。このモデルは実際存在していますが、まだまだそう多くはありません。

### 2. 早期探索的臨床試験—今後の課題

今後の課題ですが (Fig. 1), 1つはオリジナリティの高い研究を支援する体制をつくることです。国内もですが、海外からも研究を呼び込むくらい勢いが必要でしょう。早期開発の1つの目的は、“go”あるいは“no go”を決めることです。通

<sup>\*1</sup> 主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター。実行委員長：大橋京一。国際共同治験推進会議 in Beppu—推進に向けて現場は何をすべきか—；2007 Jan 13；大分。臨床評価。2007；35(2)：181-282。

<sup>\*2</sup> 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。国際共同治験に関する基本的考え方について。平成19年9月28日 薬食審査発第0928010号。

常の第 I 相試験よりも早い段階で開発中の化合物の特徴を探索できないか、次のステップに行くかどうかを早い段階で決められないか (Fig. 2). こういった新しいパラダイムに基づき、既にヨーロッパやアメリカでは実際に開発が進んでいます。早期探索的臨床試験の基本ポイントは (Table 1)、非臨床での毒性・安全性データの簡略化です。簡略化しているがゆえにヒトでの曝露量にも制限が入ります。さらに治療や毒性をみる最大耐用量の決定を目的とした試験ではありません。こう

いった試験によって、特に薬物動態や薬力学を中心に検証していくことを期待しています (Table 2).

例として、アメリカのマикроドーズ (MD) のガイダンスを紹介します。少ない量、100µgの投与量マイクロドーズを使って、特に薬物動態の探索をする試験があります。そのためには、血中や他の組織内に存在する非常に低濃度での血中を測定し評価できることが必要です。それを可能にしたのは、AMS (加速器質量分析器) や PET (陽電

Fig. 1 早期臨床開発これからの課題

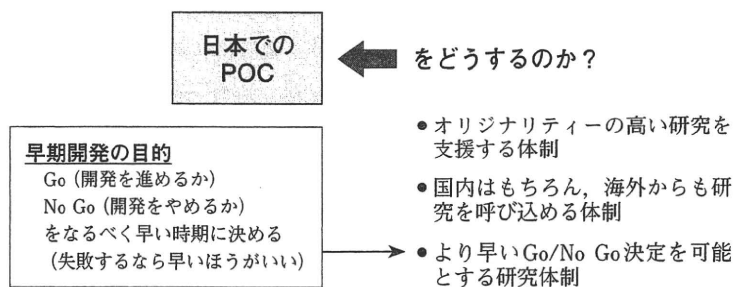


Fig. 2 早期探索的臨床試験

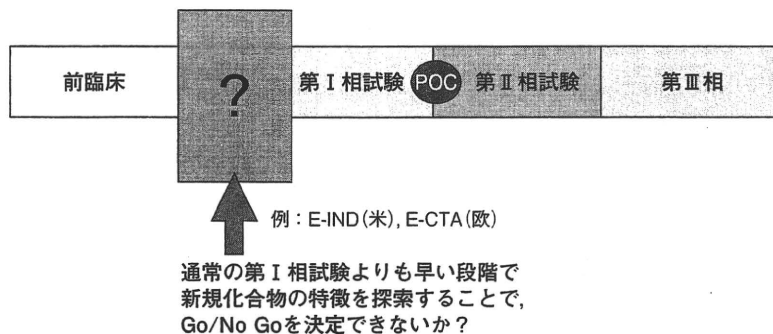


Table 1 早期探索的臨床試験の基本

<p>伝統的な第 1 相ヒト初回投与試験 (所謂 First-in-man) よりも早い薬物の投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 非臨床試験データの簡略化</li> <li>● ヒトへの曝露量に制限</li> <li>● 治療、最大耐用量の決定を目的としない</li> </ul>
--

Table 2 早期探索的臨床研究への期待

<p>◆ 超早期段階での</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬物動態と薬力学的評価</li> <li>● 薬物間相互作用の評価</li> <li>● 遺伝薬理学的相互作用の探索</li> <li>● 薬理学的メカニズムの検証</li> <li>● 疾患モデルの検証</li> <li>● イメージングの活用</li> </ul>
--

子放出断層撮影法) や高感度のLC/MS/MSなど非常に高感度の分析方法です。

マイクロドーズの弱点としては薬力学的な反応をみることが期待できないことです。マイクロドーズは、薬力学的な反応は見えないような用量なのです。今EUMAPP (EU Microdose AMS Partnership Programme) ではAMSを中心とした方法論としてのマイクロドーズ試験の検証が進んでいます。また、APDD (Association for Promoting Drug Development, 一般社団法人医薬品開発支援機構) がNEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) の試験として非標識体を用いた手法にも注目しています。AMSに限らず、PETを用いたイメージングをエンドポイントとしたマイクロドーズ試験もあります。マイクロドーズからその臨床用量での薬物動態を定量的に予測する技術を検証するための研究が進んできました。

もう1つ早期探索的臨床試験の例を挙げると、薬力学的な効果を評価していく試験があります。非臨床のパッケージとしては、マイクロドーズではげっ歯類、つまりネズミ1種でよいのですが、薬力学的な効果をみるためにはげっ歯類に加えて非げっ歯類、すなわちイヌまたはサルなどを追加して、動物2種類での試験を行う必要があります。マイクロドーズと違って薬力学的なものをエンドポイントとすることが可能になっています。

もう1つ、ターゲットを同定するために、受容体占有を試験で確認することも可能になっています。理想的には、毒性が出る曝露量と開発中の薬

との薬力学的な反応に差があればあるほど探索的な臨床試験がやりやすくなります。通常のPhase Iですと、毒性のあるところも含め安全性の確認のために高い用量まで見ていくことが必要になりますが、探索的な臨床試験の場合は、それは目的ではないので、もっと低い用量でその化合物の特徴をつかむことが求められます。

### 3. ベルギーの実情に学ぶ

早期臨床試験が海外に流れている理由ですが (Table 3), ICH-M3で統一されたルールという意味では日本も海外もほとんど同じはずなのですが、微妙にルールの運用に差があります。結果として、日本に本社を置く企業でさえも早期試験は海外で行うということが起こってきています。2009年11月に、昭和大学の内田英二先生と大分大学の大橋京一先生の研究事業に同行しオランダとベルギーを視察しましたが、1例としてベルギーとの運用の違いを表にしました (Table 4)。

色々な違いがあります。例えば日本だと日本語のプロトコルが必要です。ベルギーは英語を話さない人たちもいるのでしょうか、研究機関もレギュレーター、IRB (institutional review board) も英語のままがいいのです。当局の審査期間が圧倒的に短い。日本は初回で30日、ベルギーの場合15日で約半分です。一番おもしろいところですが、当局の審査スコープ、審査の仕方がアメリカとも日本とも違ってきます。ベルギーも日本と似ていて、医療機関ごとにEthics CommitteeというIRBに相当する機関が設置されています。いわゆるセントラルIRBはありません。依頼者は探索的な臨床試験を行う前に、規制当局や代表となるEthics Committeeとの間で事前の協議ができます。それは対面に限らず、文書や電話会議を使って相談ができるようになっています。

その上でどういった審査が行われるか (Fig. 3)。Ethics Committeeは研究そのものに対する評価をする。研究の妥当性、科学性、倫理性、色々ありますが、それらに関するユニークアドバイス

Table 3 早期臨床研究が海外へ流れる理由

試験が開始されるには： <ul style="list-style-type: none"> <li>● ほぼ同等の非臨床パッケージの用意</li> <li>● プロトコル作成</li> <li>● プロトコル、概要書を当局へ提出</li> <li>● 施設、責任医師の選定</li> <li>● IRBの承認</li> </ul> 同じ制度のはずなのに、運用に差がある
---



というのを出示してきます。当局は主として非臨床でのデータからその試験がサポートできるか安全性、法的妥当性から no objection という決定を下すのです。この2つがあって初めて試験が成立することになっていて、特徴的なのは Ethics Committee のリソースを有効に活用している点です。これが事前相談のしやすさに繋がっており、

三者が同じテーブルについて話し合いができる体制ができています。

#### 4. グローバル開発における 早期臨床試験の位置づけ (Table 5)

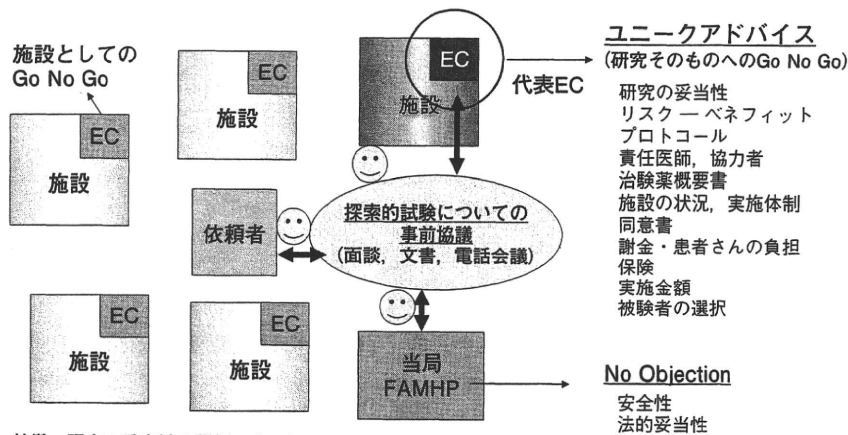
早期開発の空洞化の改善のためには、審査のプ

Table 4 日米欧 (ベルギー) 運用の違い

	日本	米国	ベルギー
プロトコル, 概要書言語	日本語	英語	英語
当局審査期間	初回 30日	初回 30日 (ただし, その後0日)	第1相 15日
当局審査スコープ	治験届け	IND	CTA 安全性&規制からみた <b>No Objection</b>
探索的研究を支援する体制	△	○	◎
事前相談のハードル	△	○	◎低い
IRB (EC)	IRB 30日調査後でないと施設との契約ができない。 施設ごとに独立した審査	IRB (INDとは, 独立して平行審査可) 中央IRBの存在	Leading EC (平行審査)* のユニークアドバイス (必須) ローカル EC (施設 & PI 審査)

\* Leading ECとは、プロトコル審査を最初に行うECであり、多施設試験においては、1つの施設のECが、各施設を代表してプロトコルの科学的妥当性、倫理性など全体の審査を行う。その他の施設のECは、プロトコルの審査よりも、当該施設で試験を行うことの妥当性を中心に審査する。(単施設での試験では、Leading ECのみ存在する。)

Fig. 3 ベルギーにおける治験開始条件



プロセス、日本のIRBのあり方などを含めて、プロセスの効率化が必要でしょう。専門家同士のコラボレーションを進め、アイデアを共有して良いものをつくることや、研究のインフラの整備も必要になってくる。さらに、シーズを育てる研究体制や、早期の探索的な臨床試験を実行する専門家を

きちんと教育して育てていく体制をつくらないといけないと思います。大学が進めている事業の1つの例ですが、愛媛大学の野元正弘先生を中心に、幾つかの大学で共同研究ができる組織も形成されています。大学の中でフェロシップ制度を開発し、専門家を養成するプログラムをつくっています。

Table 5 グローバル開発における早期臨床試験の位置づけ(まとめ)

◆グローバル開発を支援する上で重要なことは間違いない
◆わが国における早期開発の空洞化が予想されている
◆改善の余地は大きい
●プロセスの効率化
●審査体制、審査機関
●プロトコール言語
●コラボレーション
●研究者、スポンサー、審査当局、IRB
●インフラ整備
●シーズを育てる研究体制
●専門家を育てる教育体制

<質疑応答>

渡邊 上村先生は大分大学で人材育成に尽力されています。最後に若干悲観的な展望も示されていましたが、今後を明るくする展望はいかがでしょうか。

上村 日本では、世界的にみてもレベルの高いPhase I 試験ができるような体制を既につくっています。大学、民間にも施設はありますので、これらの施設を活用して、早期のPOC、探索的な研究など、ルーティンのPhase I よりもさらにオリジナリティのある高度な研究を支援していく努力が必要かと思います。

\* \* \*

## 閉会挨拶

Closing remarks



大橋 京一

Kyoichi Ohashi

大分大学医学部臨床薬理学

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics,  
Oita University Faculty of Medicine

国際共同治験推進会議は、3年前の2007年に別府で第1回を開催しました\*<sup>1</sup>。その後2008年に浜松で渡邊裕司先生が、2009年に内田英二先生が\*<sup>2</sup>それぞれ中心となって開催されまして、今回松山で4回目ということになります。

2007年に私が開催した頃には、国際共同治験はこれからどうやっていこうかという段階でした。それから比べると急激に状況が変わってきていると実感します。この会議も、推進という目的

からするとある程度役割を終えたのかと思います。来年どうしようかと話し合いました、新しい国際共同治験推進をする。推進という名前は変わるかもしれないが、新しい形で会を開きたいと思い、また別府のほうに場を戻すことになりました。

2011年の同じ頃になるとと思いますが、またご案内しますので、新しいこの会にぜひご出席いただければと思っています。

\* \* \*

\*<sup>1</sup> 主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター。実行委員長：大橋京一。国際共同治験推進会議 in Beppu - 推進に向けて現場は何をすべきか - ; 2007 Jan 13 ; 大分. 臨床評価. 2007 ; 35 (2) : 181-282.

\*<sup>2</sup> 主催：昭和大学病院臨床試験支援センター。実行委員長：内田英二。国際共同治験推進会議 in Tokyo 見直そう国際共同治験のあり方と方向性 ; 2009 Feb 7 ; 東京. 臨床評価. 2010 ; 37 (2) : 381-471.

## 共催・協賛・後援 企業及び団体

### 協 賛

アステラス製薬株式会社  
イーピーエス株式会社  
株式会社えひめ飲料  
エフピー株式会社  
大塚製薬株式会社  
財団法人化学及血清療法研究所  
協和発酵キリン株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
興和株式会社  
塩野義製薬株式会社  
千寿製薬株式会社  
全薬工業株式会社  
第一三共株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
武田薬品工業株式会社  
中外製薬株式会社  
株式会社ツムラ  
帝人ファーマ株式会社  
日本イーライリリー株式会社  
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  
ファイザー株式会社  
ブリistol・マイヤーズ株式会社  
明治製菓株式会社

### 後 援

日本臨床薬理学会  
愛媛県医師会  
愛媛県薬剤師会  
愛媛県看護協会

### 共 催

愛媛県病院薬剤師会

※ 五十音順

※ 平成22年1月29日現在

シンポジウム

厚生労働省治験中核病院 臨床研究基盤整備事業  
臨床試験プロジェクトマネジメント  
セミナー&ワークショップ

主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター  
大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター  
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 (J-CLIPNET)  
(2010年9月10日(金) 於：日本青年館ホテル 国際ホール)

Clinical Trial Project Management Seminar & Workshop:  
Health Labour Sciences Research Grant Project of  
'Promoting the establishment of clinical research (clinical trial) infrastructure'  
supported by The Ministry of Health Labour and Welfare

Organized by :

Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital  
General Clinical Research Center, Oita University Hospital  
Japan Clinical Pharmacology Network for Global Trials (J-CLIPNET)

**Abstract**

In Japan, where the concept of project management is not fully recognized, research projects are rarely managed by project managers. Utility of project management was discussed with the perspectives from a study site (by Yuki Suzaki, Oita University CTU), from an academic research organization (by Akihiro Inano, HEART), and from a US-based pharmaceutical company (by Catherine Ohura, Bristol Myers-Squibb). Subsequently, the participants were divided into small groups for workshop to discuss the roles of a project manager (PM) and a project leader (PL) in clinical trials and drug development. Though the needs for PLs and PMs could be differentiated by the scale of projects and organizations, the participants in general have concluded that project management will become an important concept in the field of clinical research in Japan.

**Key words**

Project Managers (PM), Project Leaders (PL), project management, clinical trial, drug development

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2011 ; 38 : 817-37.

(厚生労働省治験中核病院 臨床研究基盤整備事業)

## 臨床試験プロジェクトマネジメント セミナー&ワークショップ開催に際して

上村 尚人 大分大学医学部創薬育薬医学  
森本 卓哉 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター  
須崎 友紀 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

大分大学では、厚生労働省の治験中核病院事業の一環として、平成19年度より「臨床試験のプロジェクトマネージャー (project manager of clinical trails : PM)」の養成と配置を行いました。医薬品開発を行う製薬企業や、多施設共同治験を管理するCRO, SMOにおいては、以前からPM制度が設置されて効果を上げています。これまで大学病院では、外来で患者対象の後期試験が主であり、治験責任医師・担当医を補佐するCRCという割と少数のチーム体制では、PMは現在の日本の大学病院では一般的ではありませんでした。大分大学においても、附属病院内にClinical Trial Unit (CTU)を設置して、第I相試験をはじめとする早期臨床試験を積極的に行うようになり、CRCだけでなく多くの医療スタッフ(医師、臨床検査技師、看護師)が限られた期間に多くの業務が発生する状況が生まれて初めてPMの必要性が生じました。CTUでは2007年の開設以来、患者対象の第I相試験をはじめとする治験の実施に恵まれ、グローバル試験対応監査をクリアしたほか、企業治験だけでなく科研費等公的な資金から行われる臨床試験の実施もGCP対応で行う体制を整えることができました。

今回のセミナーでは、①臨床試験実施施設のPMの実際(須崎友紀先生)、②臨床試験ネットワークのPMの実際(稲野彰洋先生)、特別講演としてBristol Myers-Squibbの大浦佳世理先生を迎えて、米国の製薬企業におけるPMの実際と、PM/PLの違いについてお話いただき、後者についてはワークショップを行い、盛況のうちに会を行うことができました。本稿では、3者の先生方の講演録を紹介します。

本セミナーの実施におきまして、補助金を交付いただいた厚生労働省をはじめ関係各位ならびに参加者の皆様に衷心より御礼申し上げます。

(厚生労働省治験中核病院 臨床研究基盤整備事業)  
**臨床試験プロジェクトマネジメントセミナー&ワークショップ**

**プログラム<sup>\*1</sup>**

司会：上村 尚人・森本 卓哉

大分大学医学部創薬育薬医学・大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

(本誌頁)

**第1部 話題提供 13:00～**

**①大学病院臨床試験施設に必要なプロジェクトマネジメントの課題と展望…………… 820**

須崎 友紀 (Yuki Suzuki)

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

**②産学連携研究プロジェクトの運用の実際…………… 825**

稲野 彰洋 (Akihiro Inano)

大分大学医学部創薬育薬医学／

一般社団法人医薬品開発支援機構／

NPO HEART 北陸臨床試験支援センター

**第2部 特別講演 14:00～**

**医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントのあり方**

**—米国のDrug Development PMの立場から—…………… 832**

大浦佳世理 (Catherine K. Ohura)

Bristol Myers-Squibb, Project Planning & Management Department

**第3部 ワークショップ<sup>\*2</sup> 15:00～**

**臨床研究・臨床開発におけるプロジェクトマネージャー (PM) は**

**同時にプロジェクトリーダー (PL) であるべきなのか？**

**～小グループに分かれてのディベート～**

総括：大橋 京一

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

\*1 演者所属名は、本誌掲載に伴って変更を加えた後のものである。

\*2 2010年9月10日に開催したセミナー&ワークショップのうち、「第3部 ワークショップ」の内容は本誌に掲載していない。

第1部 話題提供

## 大学病院臨床試験施設に必要な プロジェクトマネジメントの課題と展望

Challenges and prospects of project management of the clinical trial unit of a university hospital

須崎 友紀 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター  
Yuki Suzaki General Clinical Research Center, Oita University Hospital

### 1. 大分大学医学部附属病院CTUに おけるPMの配置

大分大学医学部附属病院は2007年5月に、総合臨床研究センターの中にClinical Trial Unit (CTU) という早期臨床試験施設を立ち上げました。私はそのマネジメントを担当していますが、現状はまだ試行錯誤の段階です。従来、製薬企業やCROにはPMが配置されていました。近年SMOなどのネットワークでも、ネットワークの存在が大きくなりネットワーク活動にPMの重要性が増しています。一方、治験実施施設ではCRCが活躍していますが、PMを配置している施設は少ないのではないかと思います。

大分大学病院では早期臨床試験に特化してPMを配置しています。なぜ早期だけなのかというと、早期では実施症例すべてが同時に試験を開始・終了するような試験が多く1施設または少数施設との契約になり、多人数でチームを形成し短期集中型で試験の準備から終了までを行うため、「プロジェクト」という概念を導入しやすいという理由があります。早期の臨床試験の実施が施設側の事情で遅れると、開発プロジェクト全体への影響が大きくなります。期限までに終了しないとPhase IIやPhase IIIの試験相談に間に合わないので、確実に期限までに終わらせてほしいというような企業側の要望が強い領域であるため、「プロジェクト管理」が必要であると考えています。

### 2. PMの課題

プロジェクトマネジメント (PM) は、成果物とタスクが明確になっているか、物的資源、人的資源は十分か、成果物の品質は担保できるか、予算は十分か、納期に対応したスケジュールが組めるか、情報共有をきちんに行える体制があるか、問題点がきちんと把握されているか、などのことを考えながら行います。大学病院で早期臨床試験を実施する際の課題としては、Facility, Quality, Cost, Timelineという4つのキーワードを挙げるすることができます。

Facilityの面では、臨床試験の専用病床を確保できるか、実施体制、特にスタッフの確保が問題になります。Qualityの面ではデータ管理や実施体制、Costについては見積りの作成、Timelineを描いて契約から試験終了まで速やかに、スケジュール内に実施できるか、などが課題となります。大分大学ではCTUを設立したのでFacilityはあまり問題にはなりません。Quality, Cost, TimelineについてはPMを導入することで解決を図ろうとしています。

PMの進め方、PMの業務内容については、企画、計画調整、実行、終結という4つのフェーズに分けることができます。企画の段階でプロトコルや作業工程の把握をし、計画調整の段階で試験の実施準備に入ります。実行というところで治験の実施、終結というところでデータの固定、終了報告などを行います。

PMの仕事は、コミュニケーション管理、進捗



管理, スコープ管理, スケジュール管理, コスト管理, リスク管理, 調達管理, 品質管理, 組織管理, などです (Fig. 1). 大分大学病院CTUのPMの役割は, Facilityの面ではスタッフや施設の確保・スタッフのスケジュール管理, Qualityの面では, 試験に関連する文書の草案の作成・データの品質管理・SDVや監査の対応なども行います. Costの面では見積もり案の作成や管理・見積もりを作成するにあたり備品や物品購入の管理なども行います. Timelineでは全体の進捗管理が大きな仕事です.

### 3. 難治性呼吸器疾患の第 I 相試験の例

CTUでこれまでに実施してきた試験のうち, 2009年12月から実施した難治性呼吸器疾患の患者対象の第 I 相試験のPMについてお話しします. 適応は難治性の呼吸器疾患の患者, 呼吸器疾患の中等度から高度を有する方16例を7ヶ月で実施してほしいとの依頼でした. 観察期間は入院2回を含めた16日プラス事後検査1回というスケジュールです.

まず責任医師をプロジェクトリーダーとし, チームを形成します. 呼吸器疾患なので, 地域の呼吸器疾患患者を診察している医師のネットワークを使って患者集積をしたいとの要望が出ました. また, ネットワークといかに契約するかという話も含め, PMが進捗管理し, 実施体制を構築しました.

Timelineの管理では, 必要作業をどれだけ洗い出せるかが重要です (Table 1). ガントチャートを作成し役割分担をしていきます (Table 2). プロジェクトの計画段階, IRB関連の準備, スクリーニング準備, 入院試験の準備, それぞれに必要な作業を並べ, Timelineを明確にします. ガントチャートでは, 予定, 実施中, 完了を色分けすることで進捗がわかるような工夫をしています.

この段階で役割分担と期限をさらに明確にしていきます (Table 3). 先ほど洗い出した作業内容に従って, 作業内容, 成果物, 必要な人数, 予定日数, 開始日, 終了日, 期限, 遅延日数, 担当者, 責任者, などを管理していきます.

次にQualityでは, 再現可能な試験の実施体制を構築するために, 記録の取り方, 記録の保存,

Fig. 1 プロジェクトマネジメントの進め方とPMの仕事

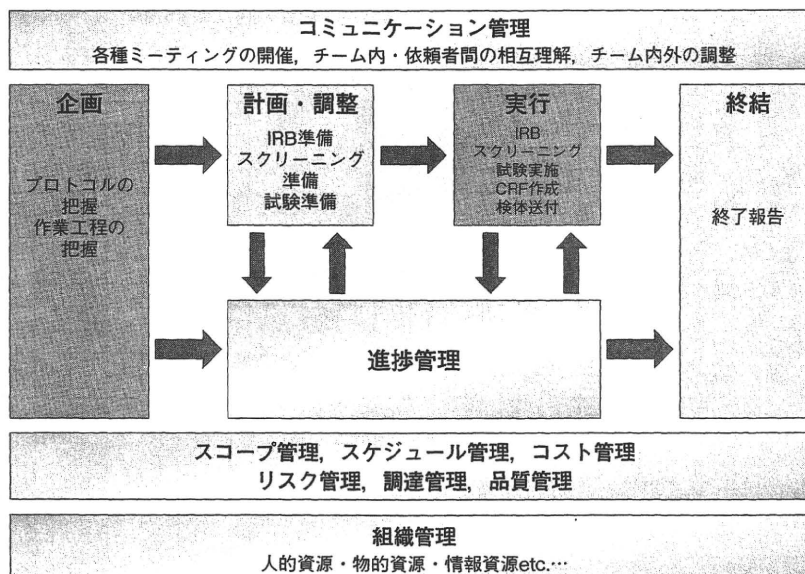


Table 1 Timeline : 必要作業の洗い出し

ドキュメント体系

工程	プロジェクト計画	IRB前			
		IRB準備	スクリーニング準備	試験準備	IRB
ドキュメント (フェーズ別)	プロジェクト計画書	<input type="checkbox"/>			
	プロジェクト体制図	<input type="checkbox"/>			
	見積概要	<input type="checkbox"/>	IRB資料		
	総合スケジュール表	<input type="checkbox"/>	ミーティング資料	スクリーニング手順	
	リスク要因管理表	<input type="checkbox"/>	見積案	被験者リクルート依頼事項	
			治験参加カード	ミーティング参加記録	タイムスケジュール
			被験者日誌	プロトコル説明会参加記録	使用物品一覧
			被験者リクルート仕様書	GCP研修参加記録	発注物品一覧
			検査基準値一覧	EDCトレーニング記録	診療録(試験用)
			採血量	診療録(スクリーニング用)	試験参加者への注意事項
		資料回収箱・資料ファイル	試験参加者への注意事項 各種お知らせ作成	検体ラベル・名札・ベッドネーム 勤務表作成 関連部署依頼票作成 関連部署試験開始連絡	
管理ツール	プロジェクト管理票	<input type="checkbox"/>			
	実施状況チェックリスト	<input type="checkbox"/>			
	外部委託一覧表	<input type="checkbox"/>			
ドキュメント (工程全般)	打合議事録	<input type="checkbox"/>			
	課題・問題点管理表	<input type="checkbox"/>			
	質問管理シート	<input type="checkbox"/>			

Table 2 Timeline : ガントチャートによるタイムラインの明確化

総合スケジュール表

依頼者	部門CTU			PM	須崎	PL	予定	実施中	完了							
	プロジェクト番号	プロジェクト名	作成日													
作業工程	作業分担			9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	
	依頼者	企画・事務	医局	看護・検査	初	中	末	初	中	末	初	中	末	初	中	末
治験依頼	○		○													
治験合意	○															
見積案作成		○														
プロトコル確定	○		○													
タイムスケジュール作成		○	○	○												
IRB資料作成	○	○	○	△												
スクリーニング準備		○	△	○												
試験実施準備		○	△	○												
治験依頼書	○															
IRB			○													
決定通知書受領		△	○													
契約	○	△	○													
必要物品発注		○		○												
被験者リクルートミーティング		○	○	○												
スクリーニング		△	○	○												
スタートアップミーティング	○	○	○	○												
治験案搬入	○	○														
試験実施		○	○	○												
スクリーニング		△	○	○												
治験案搬入	○	○														
試験実施		○	○	○												
症例報告書作成		○	○													
監査		○	○													
終了報告書提出	○	○	○													

Table 3 Timeline : 役割分担と期限の明確化

プロジェクト管理票

依頼者名	
プロジェクト番号	
プロジェクト名	
PL	
PM	

作成日 \_\_\_\_\_ Ver. \_\_\_\_\_

大項目	中項目	小項目	ワークパッケージ		成果物	工数			実施			期間	担当者	責任者
			No.	名称		成果物の量	予定日数	参加人員	開始日	終了日	遅延			
1 プロジェクト計画														
	1-1	プロジェクト開始												
		1-1-1 実施体制												
		1-1-1-1	プロジェクト管理票作成	プロジェクト管理票	②	日	人				日			
		1-1-1-2	プロジェクト計画書作成	プロジェクト計画書	②	日	人				日			
		1-1-1-3	総合スケジュール表作成	総合スケジュール表	②	日	人				日			
		1-1-1-4	プロジェクト体制図作成	プロジェクト体制図	②	日	人				日			
		1-1-2 品質管理												
		1-1-2-1	品質基準書作成	品質基準書	②	日	人				日			
		1-1-2-2	検査基準値一覧作成	検査基準値一覧	②	日	人				日			
		1-1-2-3	履歴書作成	履歴書	②	日	人				日			
		1-1-2-4	責任医師ファイル作成	責任医師ファイル	②	日	人				日			
		1-1-3 リスク管理												
		1-1-3-1	リスク要因抽出	リスク要因管理表	②	日	人				日			
		1-1-4 コスト管理												
		1-1-4-1	見積書(案)作成	見積書(案)	②	日	人				日			
		1-1-4-2	見積書作成	見積書	②	日	人				日			
		1-1-4-3	見積書送付状作成	見積書送付状	②	日	人				日			
		1-1-4-3	見積書送付作成	送付記録	②	日	人				日			
2 試験準備														
	2-1	IRB資料準備開始												
		2-1-1 IRBファイル作成												
		2-1-1-1	治験依頼書	治験依頼書	②	日	人				日			
		2-1-1-2	治験届(写)	治験届(写)	②	日	人				日			
		2-1-1-3	プロトコル合意書	プロトコル合意書	②	日	人				日			
		2-1-1-4	研究経費算定調査作成	研究経費算定調査	②	日	人				日			
		2-1-1-5	契約調書作成	契約調書	②	日	人				日			
		2-1-1-6	治験の費用負担説明文書作成	治験の費用負担説明文書	②	日	人				日			
		2-1-1-7	治験概要書作成	治験概要書	②	日	人				日			
		2-1-1-8	治験薬等調査表作成	治験薬等調査表	②	日	人				日			

マニュアルの作成の仕方、管理、などが出てきます。スタッフ教育という形でGCPトレーニング、プロトコルの教育、ミーティングの開催などを計画します。打合せの議事録は必ずとり、打合せで保留になっている事項はないか、合意をしたか、を確認し、保留事項については、誰がいつまでに責任をもって担当していくか、ということも明確にします。

また、スタッフから挙げられる質問を質問管理票という形でフォーマットにより管理します。質問内容、質問者、誰がいつ質問したか、回答を誰がいつ出したか、を次々と記録し、スタッフ全員で共有できるようにします。

スクリーニング実施手順では、計画段階で細かい手順を何時何分からという分単位で作業内容を

作成します。入院試験のタイムスケジュールも誰が何時内分に何をするのかという予定表を作成します。看護師、医師、検査技師など担当者の職種が一目でわかるようにします。スタートアップやミーティングの資料でスタッフ間の情報を共有し、同じ手順を共有します。治験薬概要書やプロトコルのサマリーは当然ですが、実施体制、食事、飲水の管理をどうするか、自覚症状をどうチェックするか、有害事象に対する対応の手順、救急薬は何を使うか、血圧測定の方法、検査の方法などの情報もすべて、スタッフ全員で共有する体制をとっています。

今回の難治性呼吸器疾患の患者対象の試験ではIRBの翌日には契約ができ、スクリーニングから試験実施まで約3ヶ月、用量漸増試験でしたので

もう1度スクリーニング期間を設け、試験実施まで3ヶ月、その後試験終了後から終了報告まで約1ヶ月、実施期間7ヶ月で、依頼者の希望通りの期間で実施することができました (Fig. 2).

PMの導入により、これまで大学病院が苦手としていた治験に対する課題を克服し、さらに安全に確実に試験を実施できる体制が整いました。早期臨床試験を円滑に実施するには実施施設におけるPMが必要であり、今後は臨床試験におけるPM教育体系の構築を行っていききたいと思います。

<質疑応答>

Q 大学病院のPMは製薬企業とは違うと思いますが、大分大学のPMのバックグラウンドはどのようなものか、教えてください。

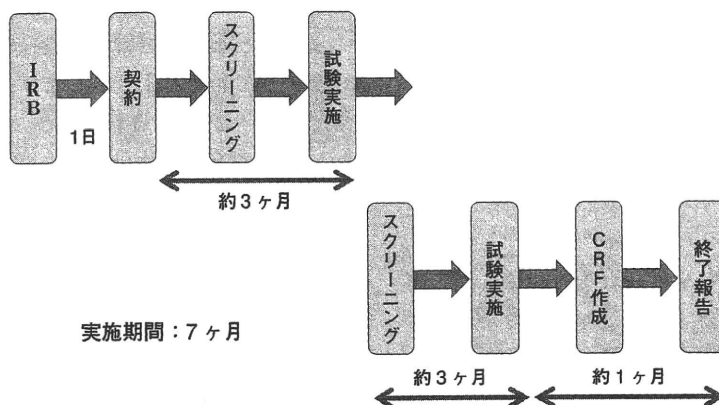
須崎 私のバックグラウンドは薬剤師です。早期試験に関わるのは今回CTUが初めてですが、これまでに臨床研究や治験に関わっていたこともあります。

司会(森本) 大分大学では2008年から第I相、特に患者対象の試験を始めるようになりました。これまで大学病院で主に行ってきた後期試験だと

one of manyですが、早期だとほとんど1施設で引き受けて短期間に組織横断的に行っていくので、PMの導入は必須であるという考えのもとに行っています。プロジェクトというと色々な定義がありますが、①プロジェクトには始まりと終わりがある、②非日常的な組織における総力戦、というイメージが一般的だと思います。本日のセミナーではこの後、稲野彰洋先生の話\*1、大浦佳世理先生の話\*2の順に段々規模が大きくなって、特に大浦先生は製薬企業としてプロダクト開発の始まりから承認申請まで、という大きな概念のプロジェクトになります。組織によってプロジェクトの受け止め方は異なりますが、大学でも、早期臨床試験を開始するようになってマネジメントの概念がより重要になっています。

司会(上村) 製薬企業と大学のPMの違いということも今日の大きなテーマです。色々な規模、概念のプロジェクトがありますが、1つ言えることは、プロジェクトマネジメントには、大きな基本的な考え方があって、それを応用することでプロジェクトを円滑に進めていける、ということがあると思います。

Fig. 2 PMを導入したCTUの実績  
—難治性呼吸器疾患患者対象 用量漸増反復投与試験—



\*1 稲野彰洋. 産学連携研究プロジェクトの運用の実際. 臨床評価. 2011; 38(4): 825-31.

\*2 大浦佳世理. 医薬品開発におけるプロジェクトマネジメントのあり方—米国のDrug Development PMの立場から—. 臨床評価. 2011; 38(4): 832-7.