

201034075A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進する  
ためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 達也

平成 23 (2011) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進するためのレギュラトリーサイエンスに関する研究 伊藤 達也	・・・ 1
--	-------

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

・・・ 7

## III. 研究成果の刊行物・別刷

・・・ 9

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
総括研究報告書

新規医薬品・医療機器開発の医師主導治験を促進するためのレギュラトリーサイエンス  
に関する研究

研究代表者 名前：伊藤達也 所属：京都大学医学部附属病院 探索医療センター

研究要旨：

本研究では、京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験や自主臨床研究の実態調査、海外における医師主導治験の実態調査などから問題点を抽出し、その解決策を立案することを目的とし、我国における医師主導治験の促進をすることを目指す。具体的には、4つテーマに基づき分析調査をおこなった。1)過去及び現在進行中の医師主導治験のシーズを対象に、医師主導治験の実施の際のボトルネックや問題点などを抽出し解析した。これまでの4件の治験経験から実施手順や体制に関してノウハウが積み重なり、効率が格段に上がった。しかし、治験実施に関しての大きなボトルネックは治験運用のための資金調達や被験者リクルートなどがあげられた。2)海外の臨床試験データベースをもとに医師主導治験の実態を調査した。海外あるいは日本でも研究者主導の治験の規模に大きな差があるものでないことが分かった。3)自主臨床研究における研究体制や経費についての問題点を調査した。治験外の自主臨床研究は最終ゴールを決めずに開始したケースが多く、研究計画の段階で研究者と臨床試験支援機関との意見調整があると考えられた。一方で品質を上げるためのデータマネジメントの導入は客観性のあるデータの信頼性につながった。4)我国だけでなく、諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの実態や枠組みなどを調査し、英国ブリストル大のトランスレーショナルリサーチの動向が確認できた。

これら4つの研究成果は、今後の医師主導治験を促進するための貴重な情報となった。

A. 研究目的

京都大学医学部附属病院探索医療センター（以下、本センター）は、我国における基礎研究から臨床応用への橋渡し研究を実施している数少ない臨床開発支援組織の一つであり、これまでに2件の未承認薬の開発型医師主導治験を実施した実績がある。薬

事法改正により平成14年より医師主導治験の実施が可能になったものの、マンパワーや資金調達の面でハードルの高い試験と認識され、全国的には医師主導治験は進んでいない。特に医師主導治験の場合には企業から資金提供は受けられず、治験の準備と維持に関する資金調達は大きなボトルネッ

クの一つである。今後、我国における臨床研究のレベルボトムアップするためには、医師主導治験を活性化し、効率のよい運用と質の高いデータの確保のために必要な治験実施体制を整備していく必要がある。

本研究は、医師主導治験や自主臨床研究の実態調査から問題点を抽出し、その解決策を立案することを目的とし、医師主導治験の促進を目指す。

## B. 研究方法

### 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験シーズの分析調査

本センターにて支援した（する）シーズ（支援終了の試験数：3、支援中の試験数：3）につき、シーズ進捗の際にボトルネックやハードルとなった内容につき状況や経緯を詳細に分析調査した。

- ① 支援シーズの業務内容ごとに時系列に整理し、業務に費やした時間やマンパワーなどリソースの分析をした。
- ② ボトルネックとなった事例とその原因の調査をした。

### 2. 海外における医師主導治験の分析調査

Thomson Reuters Pharma™に収録されているプロトコルデータより医師主導治験の実施状況に関して分析調査を実施した。2010年に登録または更新されたプロトコルデータとした。Thomson Reuters Pharma™のデータはClinicalTrials.govの公開情報をもとにデータベース化されている。これらのデータベースを用いて医師主導治験の開発相や試験規模などを分析した。

### 3. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける自主臨床研究シーズの分析

## 調査

本センターにおける自主臨床研究シーズ（試験数：10）につき、研究体制、院内経費、産学連携などの実態について分析調査した。

### 4. 諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの分析調査

英国ブリストル大学におけるトランスレーショナルリサーチにおける臨床開発、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）における薬事規制に関する実態を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトを用いた臨床研究ではないが、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、薬事法、医薬品の臨床試験に関する基準（GCP）など関連する法規を遵守して実施した。

## C. 研究結果

### 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験シーズの分析調査

- ① 支援シーズの業務内容ごとに時系列に整理し、業務に費やした時間やマンパワーなどリソースの分析をした。

支援終了の治験では、研究責任者を中心とした進捗管理であり、一つの作業に非常に時間を要した。治験を進める上でも並行して作業を実施するのも限界があった。プロトコル作成に関しても約1年間費やした。また、規制当局への対応についてもノウハウがなかったため、治験届提出までに時間を要した。また治験開始後の被験者リクルートが進まず、治験が難航した。被験者リ

クルートは本センター側にプロジェクトマネジャーを配置し、各作業分担者との情報交換が可能となり、治験の作業効率が上がった。一方、現在支援中の治験では、治験開始までの期間が短くなっていた。支援実施中の治験が同時期に並行で進み、作業内容も増加していたにも関わらず、効率があがっていたことがいえる。マンパワーは支援終了の治験を実施している期間とほとんど変化はないが、作業を外部に委託することで本センター内の作業効率をあげた。

② ボトルネックとなった事例とその原因の調査をした。

支援終了の治験では、事例として、治験薬調達ができなかったこと、被験者リクルートがうまくいかなかったことなどがあげられた。治験薬調達の原因は、資金面で製造委託できなかったことがあげられた。また被験者リクルートの原因は、プロトコルの適格基準を厳格にしたため、該当患者が限られ、症例数確保が困難であったことがわかった。

## 2. 海外における医師主導治験の分析調査

2010年に登録されたプロトコル数が10万を超える膨大な量であったため、疾患領域を特定し、Cardiovascular Disease (5779) Endocrine Tumor(4641)、Neurological Disease (Brain disease)(3145) の3つとした。このデータベースにはこの試験数のうち、大学や研究機関のスポンサーの治験プロトコル数の割合は、それぞれの疾患で約30%、約60%、約40%であった。開発相は第Ⅲ相試験など大きな治験を実施している場合もあったが、ほとんど第Ⅱ相試験であった。また症例数の規模も数百例ではなく、20~50例規模の

治験が多かった。一方で、Cardiovascular Diseaseでは第Ⅳ相試験の実施も多く見られた。

開発相と試験目的のクロス集計の結果、治療を目的とした第Ⅱ相試験での実施がいずれの疾患でも見られた。また、開発相と症例数のクロス集計の結果、100例以下の第Ⅱ相試験がいずれの疾患においても最も多く見られた。

## 3. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける自主臨床研究シーズの分析調査

自主臨床研究シーズ（試験数：10）については、開発初期段階のものがほとんどであり、企業との共同研究やサポートを得られているものは少なかった。試験の目的として、先進医療や高度医療評価制度を目指す臨床試験や Proof of Concept を取得するための臨床試験の位置づけが多かった。試験の規模は、10例前後のものであった。試験が終了し、論文としてまとめられた後、今回の結果を踏まえ、更に試験計画したのも2件あった。そのまた、経費や資金に関しては、科研費などの公的資金を用いて実施していた。中には、試験の結果から、企業へのライセンスアウトができたシーズも1件あった。

## 4. 諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの実地調査

英国ブリストル大学 SATRE へ訪問し、トランスレーショナルリサーチの実態について調査した。ブリストル大は英国でもトップレベルの基礎研究を有する大学であり、英国南部を代表とする大学である。SATRE は、ブリストル大学を中心とする、臨床研究のための大学間ネットワークとす

るトランスレーショナルリサーチセンターであり、カーディフ大学など複数の大学のシーズを支援している他、ブリストル近郊の拠点病院などとも連携している。SARTRE のスタッフ数は、10 数名であるが、現在 10 件ほどの研究者シーズを支援し、その中でいくつかは臨床試験の段階であった。また被験者リクルートの面では、拠点病院との密接な調整から、大きな問題となっていない。拠点病院では臨床試験専用のベッドなどを設置し、試験の促進をおこなっている。細胞製剤を用いた臨床試験については細胞調製施設が立ち上がった状態であり、整備段階であった。また試験開始段階から企業との折衝など積極的に進め、CE マーク取得への道筋も進めていた。また資金面では、日本と同様に科研費などによる調達に苦慮していた。

また EMA にも訪問し、希少疾病医薬品の審査に関する調査を行った。治験の届出に関しては各国の規制当局への申請であるが、承認審査は単一国での承認であれば、それぞれの国での審査であり、EU 加盟国での承認を目指すのであれば、EMA による中央審査となっている。英国の場合には治験の届出は英国医薬品審査庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) であり、研究者主導臨床試験の開始の際には MHRA への届出が必要である。承認申請は誰でも可能であるが欧州在住の企業などが条件であることがわかった。

#### D. 考察

##### 1. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける医師主導治験シーズの分析調

#### 査

本センターにおける医師主導治験の分析調査では、支援終了の治験における課題から、プロトコル作成段階より被験者リクルートが意識され、実施可能性の高いプロトコルの作成が可能になり、現在支援中の治験に生かすことができた。それに実際の医師主導治験にかかる作業に必要な時間やマンパワーなどが支援終了した治験からある程度想定できるようになり、作業工程表などを活用した時間管理が可能となった。また、プロジェクトマネージャーが全体の作業をみることで、リスク管理などが可能となり、以前はボトルネックであったことに対する対応が早期から可能となり、また未然に防ぐ手立ても措置できるようになった。

##### 2. 海外における医師主導治験の分析調査

海外における医師主導治験の内容から、限られた疾患での調査ではあるが、研究者主導の治験の大半は第Ⅱ相試験で 20~50 例の規模の試験であることが分かった。これらの結果は日本のケースと直接的な比較は難しいものの、これまでの日本における医師主導治験の目標の開発相や目標症例数などとはほぼ同様の傾向であり、大きな隔たりはないと考える。試験内容の比較調査を進め更に精査し、日本の医師主導治験に生かしていく必要がある。

##### 3. 京都大学医学部附属病院探索医療センターにおける自主臨床研究シーズの分析調査

本調査から、自主臨床研究は臨床の初期段階での研究であり、ヒトでの安全性や効果を確認する目的であり、薬事承認や保険医療までの道筋が明確でないものが多かった。これは研究を進めることが優先され最

終ゴールを決めずにスタートした傾向があり、実施する前に企業との折衝や候補企業の選定などに課題が見られた。臨床研究では資金や期間などが限られていることが多く、開始前の段階から目的を熟考し綿密な研究計画が必要と考える。一方、本センターで支援した全ての臨床試験でデータマネジメントを導入し、データの信頼性は研究者でない第三者が実施して、客観性のある管理となり、データの信頼性が保証されていると考える。

#### 4. 諸外国におけるトランスレーショナルリサーチの实地調査

英国ブリストル大の SARTRE は、拠点機関としての機能を持っており、自機関のみでなく周囲の大学からのシーズも受け入れ、調整機関の役割も担っていた。これらは日本における橋渡し研究拠点の現状とほぼ同じであった。また SARTRE における資金調達に関しては大学側の財源も限られて、科研費や企業との共同研究を模索しており、本センターの現状とほぼ同じであった。更に本センターの支援シーズと比較して、SARTRE では細胞調製施設が整備段階であり、細胞製剤を用いたシーズをこれから立ち上げる状況であり、ブリストルへの技術提供を含め今後の国際連携のモデルケースとして進める。

MRCT は、世界でもトップレベルの研究を行っており、今後の京都大学発のシーズを開発する場合には、有力な共同研究の提携先の一つと考える。

また英国の薬事規制に関して、臨床試験の届出は、各国で行うため英国の場合は MHRA であるが、中央審査は EMA で行う。トランスレーショナルリサーチの進め方に

ついては英国のみならず他の地域の更なる情報収集し比較調査などが必要である。

#### E. 結論

本研究では主に 4 つのテーマにつき調査を実施した。①本センターにて支援した医師主導治験の調査より、医師主導治験の課題として、治験運用のための資金調達や被験者リクルートなどがあげられた。② Thomson Reuters Pharma™のデータベースの分析調査から、海外あるいは日本でも研究者主導の治験の規模に大きな差があるものでないことが分かった。③本センターにて支援した自主臨床研究の調査から、治験外臨床研究は最終ゴールを十分に考えた上で実施する必要がある、研究計画の段階で研究者と臨床試験支援機関との意見調整があると考えられた。品質を上げるためのデータマネジメントの導入は客観性のあるデータの信頼性につながった。④英国のトランスレーショナルリサーチの实地調査から、英国のトランスレーショナルリサーチの動向が確認できた。また EMA を訪問し、英国や欧州における薬事規制の一部を確認することができた。

これら 4 つの研究成果は、今後の医師主導治験を促進するための貴重な情報となった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Fujibayashi S, Takemoto M, Neo M, Matsushita T, Kokubo T, Doi K, Ito T, Shimizu A, Nakamura T

A novel synthetic material for spinal fusion: a prospective clinical trial of porous bioactive titanium metal for lumbar interbody fusion

Eur. Spine J. 2011 in press

- ② Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Itoh T, Shimizu A, Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T and Uchiyama T

Cross-priming of CD8<sup>+</sup> T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia

*Exp. Hematology* 2011 April;

39(4):424-433.

## 2. 学会発表

国内学会

1. 伊藤達也、池田隆文、樋口修司、清水章. 京都大学病院探索医療センターにおけるトランスレーショナルリサーチの実践. 第31回日本臨床薬理学会年会 2010.12.1-3、京都

2. 伊藤達也. 京都大学病院における臨床試験サポート体制の現状. 日本臨床試験研究会第2回学術集会総会 2010.2.4-5、大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれも該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤達也	臨床応用にかか る薬事相談制度、 試験薬の準備と GMP	川上浩司	はじめての臨 床応用研究	メディカ ルドゥ	大阪市	2010	35-43
伊藤達也	臨床応用研究に おけるプロジェク トマネジメント	川上浩司	はじめての臨 床応用研究	メディカ ルドゥ	大阪市	2010	51-60

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

# はじめての 臨床応用研究

【編集】川上浩司(京都大学大学院医学研究科教授)

本邦初!!  
よくわかる  
アカデミアのための  
臨床応用研究  
実施マニュアル

## 4. 臨床応用にかかる薬事相談制度， 試験薬の準備と GMP

伊藤 達也

医薬品や医療機器が患者に使用されるためには、国からのお墨付き（承認）が必要である。この承認を得るためには GCP に則った「治験」を実施し、厳しい審査を越えなくてはならない。医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、その治験や承認申請に関する薬事相談制度が設けられている。また、治験を実施する前には試験物の準備が必要であり、ヒトを対象としたものであることから十分な品質と安全性が担保されたものでなければならない。試験物の製造には国が定めた基準があり、それを GMP と呼ぶ。本稿では治験にかかるルールの概要について触れたい。

### Key words

GCP, 医薬品医療機器総合機構, 治験相談, 対面助言, GMP

### はじめに

医薬品や医療機器が患者に使用されるためには、国からのお墨付き（承認）が必要である。この承認を得るためには GCP に則った「治験」を実施し、厳しい審査を越えなくてはならない。医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、その治験を開始する前に薬事相談制度がいくつかある。もう 1 つ重要なことは医薬品や医療機器はヒトを対象としたものであることから十分な品質と安全性が担保されたものが必要になる。本稿では、このように薬事相談制度および試験薬準備にかかる GMP についてわかりやすく説明したい。

## I. 薬事相談制度について

### 1. 治験と臨床研究

治験は臨床研究とは異なり、医薬品や医療機器の薬事承認、つまり製品化を求める（商業化）ためであると薬事法第 2 条第 16 項の中で定義されている。米国や欧州では、治験は商業目的と臨床研究目的のいずれも国への届出制度となっているが、日本では商業目的のみである。厚生労働省や PMDA も治験の目的が商業化であることから、

治験に関する相談の際にも、承認審査を踏まえての助言や意見を示している。日本では、臨床研究の目的では治験はできない。臨床研究の実施に関しては「臨床研究に関する倫理指針」に従うことになっている。臨床研究は治験ではないため、臨床研究で素晴らしい成果をあげたとしても、医薬品や医療機器の承認までには現時点では結びつかない。原則、治験をせずに承認を得ることはできない。このことは研究者に十分理解されていない部分であり、理解を求めたい。これまでのところ、研究者が発見や作製したものを一般医療にするためには治験の実施が必須であり、開発初期段階から企業などと十分な交渉や折衝をし、企業のノウハウを活用しながら早期承認をめざして協力することがとても重要である。もし臨床研究を実施することで承認を得ようとしている研究者がいれば、臨床研究を早く切り上げて、治験を実施することを勧める。ここでは、臨床研究からは少し離れて、「治験」というものの話を進めたい。

## 2. GCP と治験

治験は GCP により実施内容が詳細に規定されている。臨床研究との大きな違いはデータの品質を担保することである。治験の場合には、医師個人がデータを管理するのではなく、第三者がデータを管理して直接的に関与できないようにしている。これは有効性や安全性データの質を担保することに基づいている。残念ながら国内の臨床研究ではそこまで実施不可能なので、臨床研究ではデータ管理が十分でなく実際には評価できないのが現状である。

医薬品や医療機器の承認審査に関しては、PMDA が厚生労働省より委嘱を受けて審査し、厚生労働省がその審査結果をもって承認をしている。

## 3. 治験相談制度

PMDA には治験相談制度があり、これは治験を進めるにあたって、規制側と当初より相談することで、開発を進めていく相談制度である（詳細は PMDA のホームページを参照）。1997 年より新 GCP となり、治験の枠組みが大幅に変わった。以前の臨床開発には相談制度はなく、臨床開発が終了し承認申請の段階で規制当局との直接的な議論となっていた。その際にデータの不足や不備を指摘され治験のやり直しなどが指示されれば、企業にとっては大きな負担であった。一方、規制側も承認審査の段階でデータ不足の発覚により軌道修正を行うことで承認までの時間が大きく遅れることには問題視していた。開発段階からの早期の治験相談は企業側と規制側の双方が望むものであった。そのような経緯から、治験の相談制度が導入された。

現在では相談制度の設置当初より区分などが増え、バリエーションある相談体制になっている。これは双方にとって非常にいい制度である。治験相談制度の中でプロトコルなどの資料に基づく評価に関する相談を「対面助言」といい、有料となっている（表 ①）。企業側にすれば、対面助言により協議のうえで PMDA より的確な助言を得て（お

表① 治験相談の手数料（抜粋）

医薬品		医療機器	
手続相談	139,800	開発前相談	135,200
安全性相談	1,782,800	品質相談（生物系を除く）	775,400
品質相談	1,478,300	安全性確認相談（生物系を除く）	882,100
第Ⅰ相試験開始前相談	4,239,400	性能試験相談	845,900
前期第Ⅱ相試験開始前相談	1,623,000	臨床評価相談	1,026,600
後期第Ⅱ相試験開始前相談	3,028,400	探索的治験相談	1,105,300
第Ⅱ相試験終了後相談	6,011,500	医療機器治験相談	2,413,000
申請前相談	6,011,400	申請前相談	2,413,000
追加相談	2,675,600	申請手続相談	135,200
		追加相談	1,130,100

(単位：円)

墨付きを得て）治験を実施することで無駄な治験を回避できることになると思う。ただ、この相談手数料は、医師主導治験でも企業治験でも差はないため、研究者が医師主導治験の目的で相談する場合に、相談費用は決して安価ではないため支払いに関して非常にハードルが高い。なお、治験相談制度では「事前面談」という無料相談があるものの、事前面談は資料の評価に関する議論ではなく、対面助言の際に必要な資料などを打ち合わせるという位置づけである。とは言うものの、研究者はどのようなことを対面助言で確認したらよいかかわからないことが多いため、事前面談を活用し治験の全般的な理解や対面助言での必要な資料などの説明や助言をあらかじめ受けてから、対面助言を申し込むことが推奨されている。

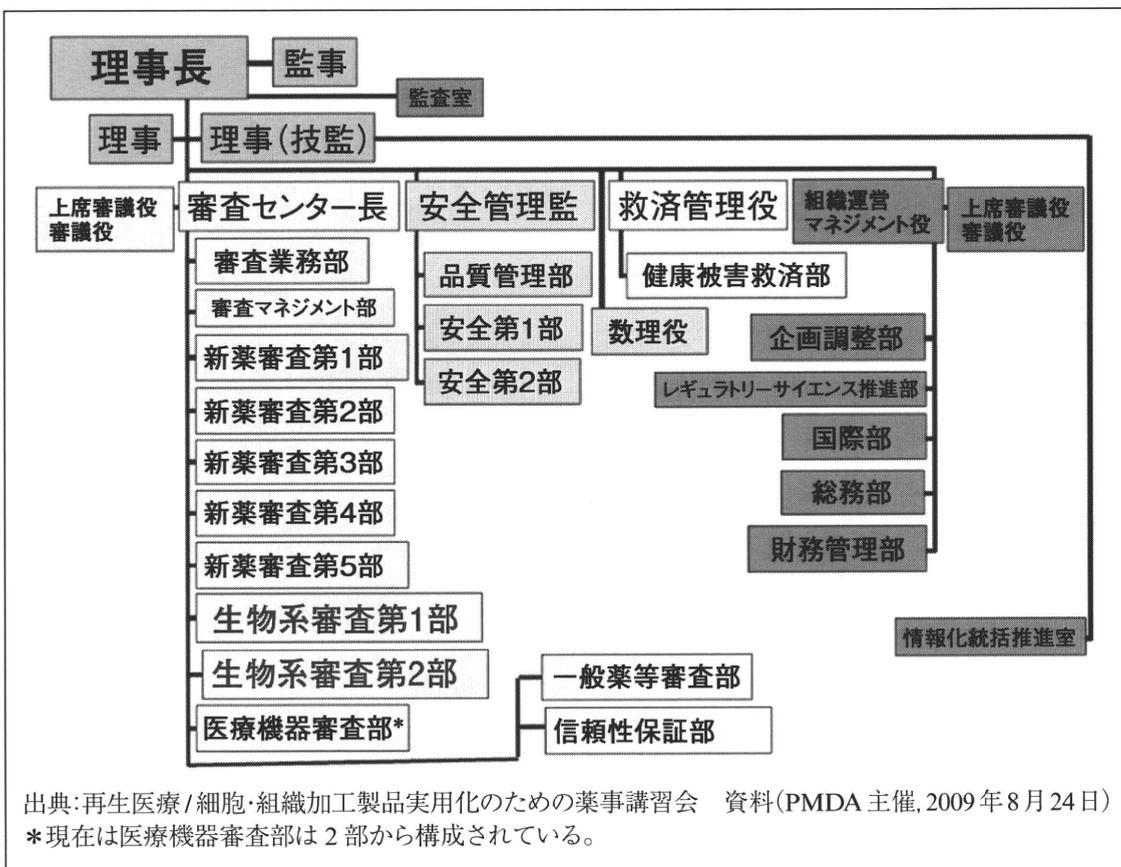
#### 4. 相談体制

PMDAの審査部は、医薬品は5部、生物系審査部は2部、医療機器は2部から構成されている（図①）。それぞれの審査部は品目ごとの分野に分かれており、相談体制は分野ごとの審査チームが担当する。対面助言では正式な議事録が残るため、何年か経過後でもその議事録が生きている。医薬品や医療機器の臨床開発は時間を要する長期戦であることから、PMDAでは人事異動などで担当者が代わったとしても、その議事録により開発方針を大きく転換をすること防ぐことができる。PMDAでの対面助言の際には、最後の承認審査を見据えての意見や助言が述べられる。なお、無料の事前面談では議事録は作成しないことになっており、PMDAの意見を確認するのであれば対面助言にて議事録を残すことがよい。このように、対面助言では開発段階から審査チームとの間で議論されるため、研究者を含めた開発者は効率よく開発ができると考えられている。なお、治験相談制度に関しては、日本だけでなく、同様に米国規制当局（FDA）や欧州規制当局（EMA）においても存在する。

#### 5. 企業治験と医師主導治験

2002年薬事法改正により、医師が主導となって行う治験が法的に可能となった。

図① PMDA の組織

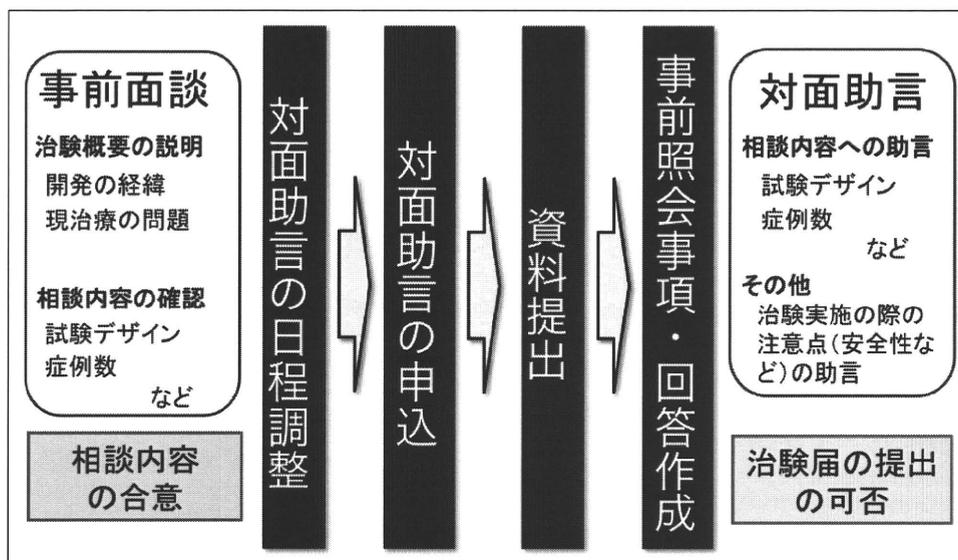


それ以前は治験は企業のみが実施可能であった。それは薬事法第2条第16項にも規定されているように、治験の目的が医薬品等の承認（商業化）のためである。しかし、実際の医療現場で必要となる医薬品などは企業が開発してきたものだけではなく、特に希少疾患などはその市場規模から企業が開発しない場合が多い。国内では新しい治療法を開発していく目的で、医師による治験が制度化されたことは実に画期的なことであった。医師主導治験といっても GCP 基準に従うことは同じであり、企業治験と差はなく、その煩雑さは変わらない。医師が主体となって治験を実施することは現在でもなおハードルが高い。また、薬事法の中では先にも述べたように治験の目的が商業化であるため、現在も最終段階で承認申請できるのは医師ではなく、企業となっている。いずれにしても医師は治験が実施可能であっても、医師や医療機関が承認申請をすることはできない。

## 6. 対面助言について

対面助言自体は約2時間の議論である。対面助言の際にはあらかじめ資料を PMDA 側へ提出する必要がある（図②）。提出資料は相談区分によって必要な資料は異なるが、2時間の中で十分な議論ができる内容に資料を作成する必要がある。その

図② PMDA との対面助言

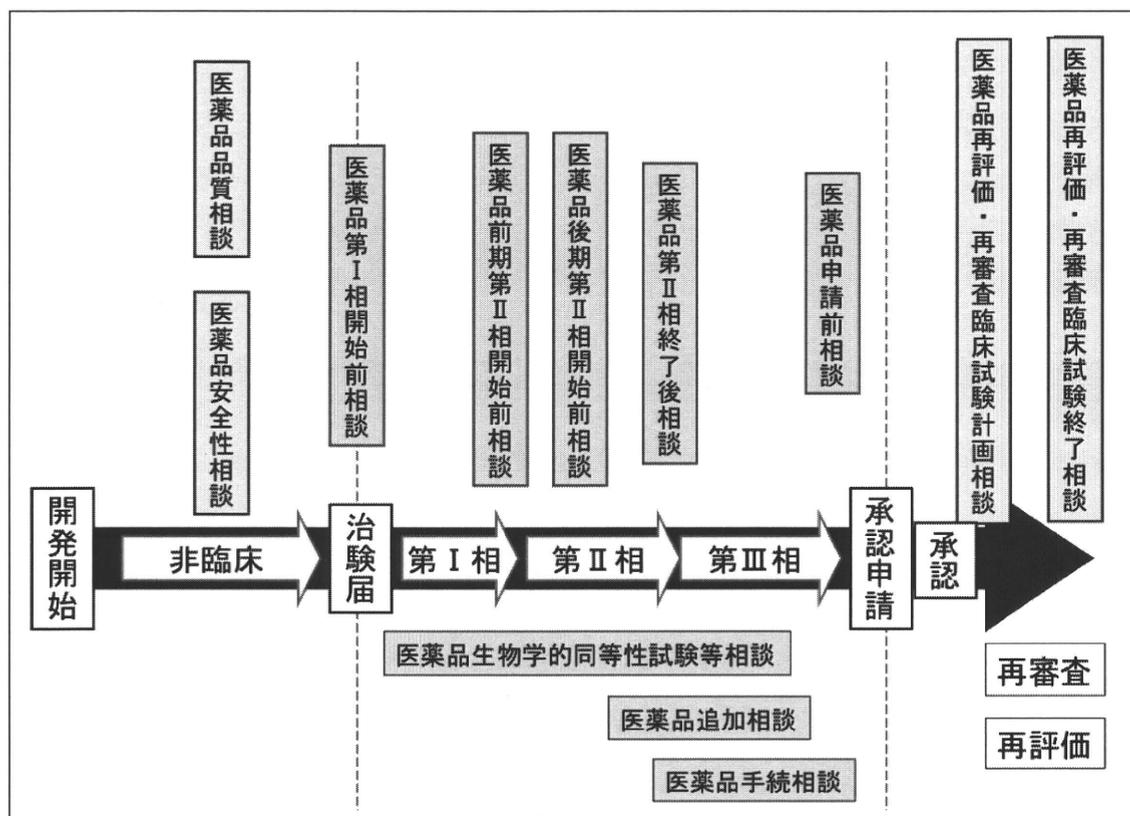


際に、特に対面助言とはいえ相談であることから、PMDA にどうしたらよいかを聞くことは推奨できない。対面助言の資料作成段階から、相談したいポイントをしっかりと組み立てて、治験のこういった部分の相談内容なのか熟慮し、またその根拠や考えを示すことが重要である。もしそうでなければ PMDA より厳しい条件が指示されると考えてよい。資料の完成度が相談の結果の良し悪しを左右することは間違いないため、企業治験であれ医師主導治験であれ、相談をする側が主体となって資料作成など準備をしっかりと行う。また、資料を提出後に PMDA 側から照会事項が何回か送付されてくるので、その際に PMDA 側の求めている事項を読み取ることができる。研究者側の意見を十分に練ったうえで対面助言に臨むことが当日の議論を有意義なものとするができる。なお、対面助言では議論の内容が議事録として作成されるので、十分な議論を議事録として残したい。企業治験の場合には、企業は対面助言に対するノウハウをもっているが、医師主導治験の場合には連携企業の協力を得ながら進めることになる。

## 7. TR 拠点との協力

2007 年度より開始された文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」は、煩雑な臨床研究や治験などを支援する基盤組織の整備を目的に全国公募され、6つの拠点(トランスレーショナルリサーチ拠点:TR 拠点)と1つのサポート機関が選定された(現在は拠点が1つ追加され7つの拠点である)。それらの拠点は医薬品, 医療機器, 再生医療などそれぞれの支援経験上で得意分野があり、治験を実施する際の必要な書類作成や実施手続などの多様なニーズに答えている。治験を考慮したら TR 拠点の力を借りて治験の準備から実施までを行うことも一案であるので、まず TR 拠点に相談

図③ 医薬品の治験相談の相談区分



することを勧めたい。

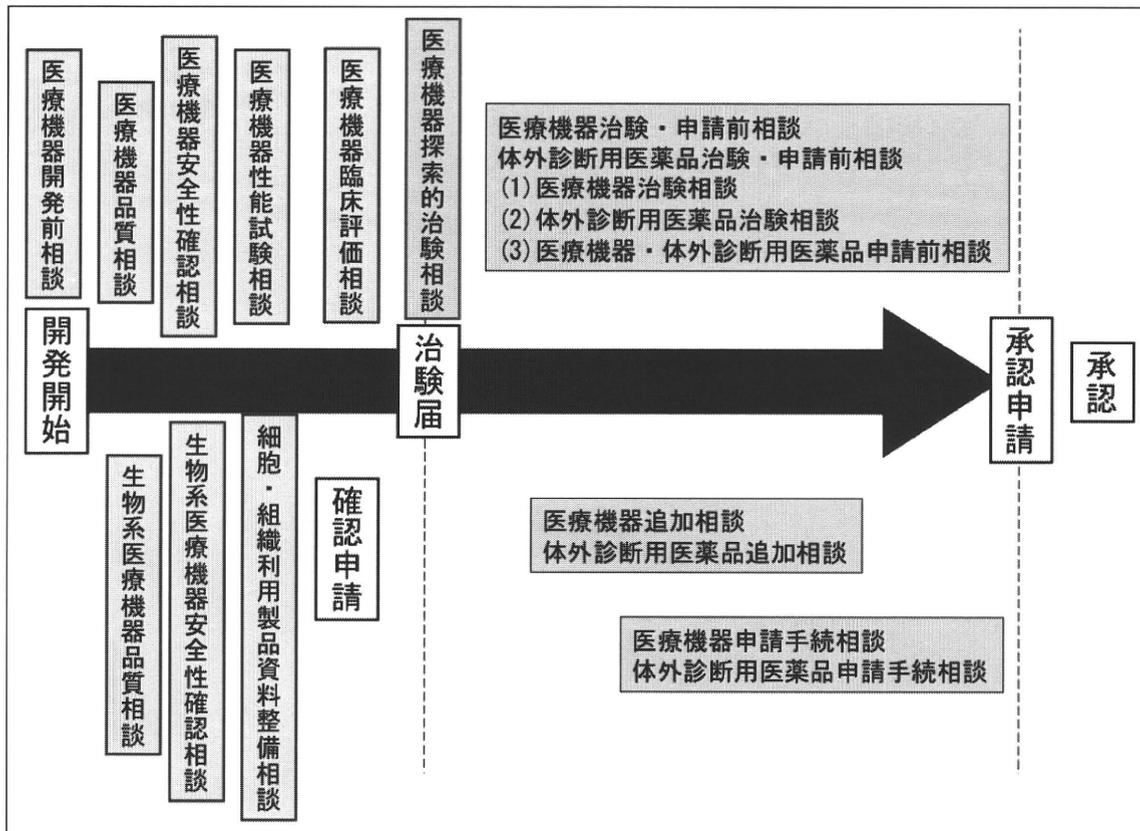
## 8. 医薬品や医療機器の対面助言

医薬品の治験では、通常第I相試験～第III相試験を実施することが一般的であり、それぞれの相で目的別の治験が実施される。医薬品の治験相談ではそれぞれの相の開始または終了の際に相談を実施する。一方、医療機器では、医薬品のような第I相試験～第III相試験などの開発ストラテジーが必ずしも馴染まないため、医薬品とは異なる相談区分となっている。開発計画に応じて対面助言を実施する（図③、④）。

## 9. 生物製剤

生物製剤の場合には、対面助言のほかに品質を確認する「確認申請」という制度がある。細胞・組織を利用した加工品の場合には、化合物やタンパク製剤とは異なり、製品の品質や安全性などからヒトへの投与の妥当性を特に評価する必要がある。確認申請はそのための制度である。確認申請は通常半年～1年ぐらいかけて議論されるものである。一方で、臨床研究に生物製剤を用いる場合には、例えば「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従うものの、今後の再生医療へのES細胞やiPS細胞の臨床応用を考えると、臨床研究段階であっても確認申請に準ずるような制度は必要と思われる。現在、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直しが始まっ

図④ 医療機器の治験相談の相談区分



ているが、指針が研究によって種々乱立するのではなく、本来であれば1つのルールで実施できることが望ましいと考える。研究者側もきっと同じ思いではないかと考える。

## 10. 治験届制度

対面助言が無事に終了すれば、次の段階は治験届になる。治験届は初回届と2回目以降の届出でその対応が大きく異なる。初回届ではヒトに初めて治験薬あるいは治験機器が使用されるため、安全性の観点からPMDAによる調査が定められている(30日調査)。30日調査にて安全性の面でPMDAと協議し治験を開始してもよいと判断された場合にのみ30日を経過後に治験開始となる。2回目以降の治験届は、すでに初回治験届が出されているものに関しては、特にPMDAから質問やコメントなどがおおよそ14日経過してもなければ基本的に治験開始可能である。これは医師主導治験であれ企業治験であれ同じである。なお、医師主導治験の場合には対面助言後は、医療機関による治験審査委員会にて承認を得てから届け出ることとなる。

## II. 試験物調達や非臨床にかかる規制

### 1. 試験物調達

治験を実施するには、治験薬や治験機器が必要である。これらの試験物の調達は治験の準備段階としてはボトルネックとなっている。研究者側が新しい化合物やタンパクの発見や製造をした場合にも、すぐに企業が製造できるものではない。医療機関や大学では基本的に GMP 基準の試験物の製造はできないため、企業などに製造委託する必要がある。もし、製薬企業であれば、その試験物のターゲットとなる疾患の市場性や特許の問題などもあり、決定するまでにかなりの時間を要する。最悪なケースは折角治験の計画が立案できて試験物が準備できない状況に陥る可能性もある。このことは臨床研究においてもほぼ同様の問題である。さらに、細胞・組織の加工品の場合には前述のように確認申請も必要となってくる。このように試験物が調達できるかは治験にとって非常に大きなポイントになってくる。したがって、広い意味で臨床研究をする場合には、開始時期と合わせて試験物の準備や確保も検討しておく必要がある。一方で、すでに市販されている医薬品や医療機器の適応追加の目的で治験を実施する場合には、試験物調達に関してのハードルは新規のものに比べ低い。

### 2. GMP

GMP とは、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (good manufacturing practice : GMP)」といい、ヒトを対象とした治験を実施する場合の医薬品に関する製造と品質がとても重要なため、それらを担保するための基準のことをいう (表②)。GMP は研究者が研究室など製造したものではなく、ヒトに使用されるものであるため、文書化した製造方法に基づく製造であり、その中身が十分な品質と安定性を有しているものであることを謳っている。GMP には、治験薬 GMP と医薬品 GMP がある。その違いは、治験薬 GMP には主に3つの目的があり、治験薬の品質保証、治験薬のロット内およびロット間の均質を保証、治験薬と市販後製剤の一貫性や同等性などを保証するための目的である。治験薬 GMP は基本的には医薬品 GMP の考え方と同じであるが、小規模ラインでの製造が可能である。一方で

表② GMP とは

- 
- ・ 品質の良い医薬品および医薬部外品を供給するため、製造時の管理、遵守事項 (適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験など) を定めた製造管理および品質管理規則である (医薬品の製造段階で問題となってくる)
  - ・ GMP の基本要件は、
    - ① 製造段階における人為的な誤りを最小限にする
    - ② 汚染および品質低下を防止する
    - ③ より高度な品質を保証するシステムの設計
-

医薬品GMPは開発相も後半になり、いよいよ商業化が見えてきた段階で適応され、大規模な生産ラインなどが構築されていく。

### 3. GLP

GMPと同様に治験に必要な基準として、GLPがある。GLPとは、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（good laboratory practice：GLP）」といい、ヒトを対象とした治験を実施する場合の医薬品の安全性に関する非臨床試験の基準を示したものである。医薬品はヒトに投与されるため、非臨床試験で安全性および毒性は十分評価されるべきである。GLPは、開発段階でなされるべき非臨床試験の基準である。非臨床試験は治験開始前までにすべてが終了していることが理想ではあるが、開始にあたって必須の項目があり、治験と並行して実施しても可能な試験もある。なお、医療機器に関しても同様の省令があり、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」である。

## おわりに

臨床研究とは異なり、治験では開始までに様々な手続が必要である。これはヒトを対象とした研究であれば当然のことである。一方、臨床研究ではそこまでの厳しい規則はないが、臨床研究であってもヒトを対象としているため、基本的に同程度のエビデンスを確認してから実施する必要があると考える。これからの臨床研究は実施中もデータマネジメントなどを積極的に行い、結果の品質担保につながるエビデンスが必要と考えられる。やはり臨床研究や治験も被験者の安全性を第一に考えて実施することは大原則である。研究者は臨床研究も一般医療になるようにと思って始めているので、臨床研究もやりっぱなしでなく、早期に一般医療になるように効率よく開発を進められることを考えながら研究を進めて欲しい。

#### 参考ホームページ

- ・ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）  
<http://www.pmda.go.jp/>
- ・ 厚生労働省医薬食品局  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/index.html>

#### 伊藤 達也

2000年 京都大学大学院薬学研究科修了  
京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師  
2002年 厚生労働省、医薬品副作用・被害救済研究振興調査機構  
2004年 医薬品医療機器総合機構に出向  
2005年 京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師に復職  
2007年 同附属病院探索医療センター探索医療開発部助教

## 6. 臨床応用研究における プロジェクトマネジメント

伊藤 達也

医薬品や医療機器などを用いて行う臨床応用研究（以下、臨床研究）は、ヒトを対象にした研究であることから、守るべき指針や準備必要項目などが存在している。医師や研究者がすべてを理解し、少人数で行うことは至難の業である。現在、臨床研究は品質が問われており、1つのプロジェクトと捉え、多くのメンバーによるチーム編成にて進めるものになりつつある。そのプロジェクトには取りまとめ役が必要であり、それをプロジェクトマネジメントと呼ぶ。プロジェクトマネジメントとは、時間と資金とマンパワーのバランスをとって、プロジェクトが一番早くゴールに辿り着くためにあらゆるサポートをすることにある。

### Key words

プロジェクトマネジメント, 臨床研究, 倫理指針, 医薬品医療機器総合機構, 医師主導治験, GCP

### はじめに

医薬品や医療機器などを用いて行う臨床応用研究（以下、臨床研究）の実施には、守るべき指針や準備必要項目などが存在している。日常診療を抱えている医師や研究者がすべてを理解し、少人数で行うことは至難の業である。製薬企業においては、臨床開発にてプロジェクトを進めていくうえで、必ずプロジェクトマネジメント担当者（以下、プロジェクトマネジャー）が存在する。臨床研究においてプロジェクトマネジャーをサッカーに例えると、個性派の選手（それぞれの専門家）が1つのボール（シーズ）をゴール（出口）まで、いかに最短ルートでもってくか作戦をたてて、さらに実行に移すコーチ（マネジャー）のような存在である。本稿では臨床研究におけるプロジェクトマネジメントとは何かについて、わかりやすく説明する。

### I. 臨床研究におけるプロジェクトマネジメント

プロジェクトマネジメントとは、全体のスケジュール管理をすることであるが、単