

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、アメリカのマイクロドーズ (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

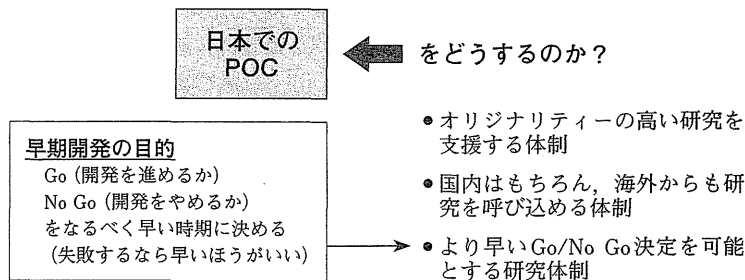


Fig. 2 早期探索的臨床試験

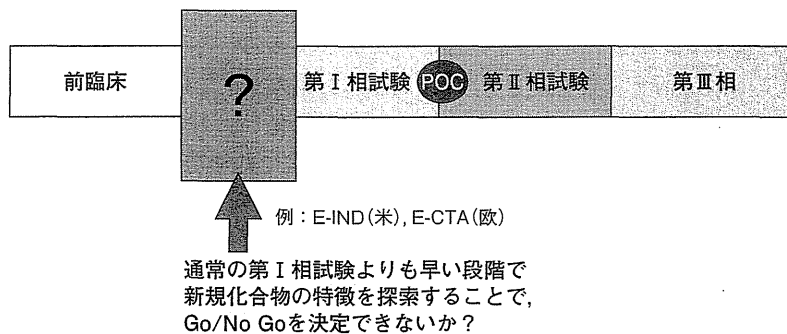


Table 1 早期探索的臨床試験の基本

<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"> • 非臨床試験データの簡略化 • ヒトへの曝露量に制限 • 治療、最大耐用量の決定を目的としない
--

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"> • 薬物動態と薬力学的評価 • 薬物間相互作用の評価 • 遺伝薬理学的相互作用の探索 • 薬理学的メカニズムの検証 • 疾患モデルの検証 • イメージングの活用

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) も英語のままでもいいのです。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"> ● ほぼ同等の非臨床パッケージの用意 ● プロトコル作成 ● プロトコル, 概要書を当局へ提出 ● 施設, 責任医師の選定 ● IRBの承認 同じ制度のはずなのに、運用に差がある

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。大学の中でフェロースhip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)

<p>◆グローバル開発を支援する上で重要であることは間違いない</p> <p>◆わが国における早期開発の空洞化が予想されている</p> <p>◆改善の余地は大きい</p> <ul style="list-style-type: none">●プロセスの効率化<ul style="list-style-type: none">・審査体制, 審査機関・プロトコール言語●コラボレーション<ul style="list-style-type: none">・研究者, スポンサー, 審査当局, IRB●インフラ整備<ul style="list-style-type: none">・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、そ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っています。

* * *

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*¹。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*²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。

* * *

*¹ 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.

*² 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
ブリストル・マイヤーズ株式会社
明治製菓株式会社

※ 五十音順
※ 平成22年1月29日現在

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

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 trials : 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しいただき、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*1

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 Suzaki)

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*2 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 Suzuki 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ため、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、情報共有をきちんと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

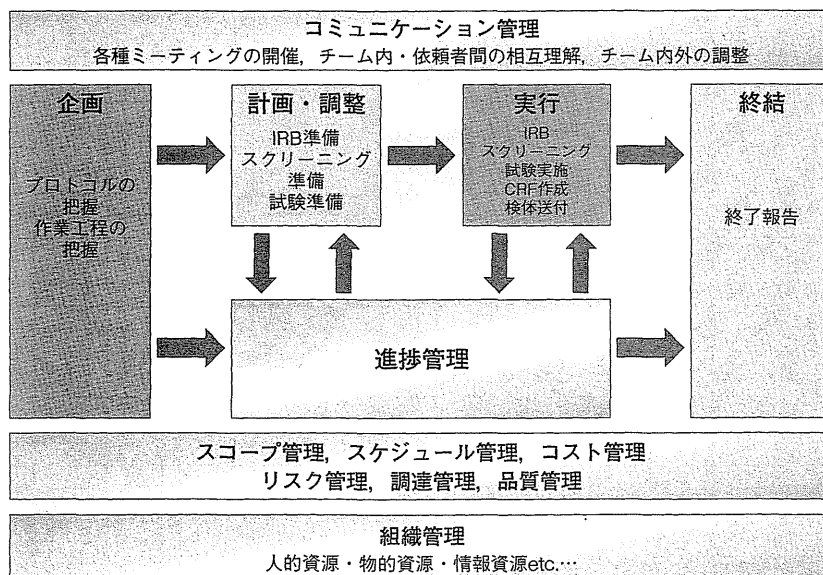


Table 1 Timeline : 必要作業の洗い出し

ドキュメント体系

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

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				予定	実施中	完了												
	プロジェクト番号	PM	須崎	PL															
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	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	○	○	○	○															
治験薬搬入	○	○																	
試験実施		○	○	○															
スクリーニング		○	△	○	○														
治験薬搬入	○	○																	
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			期限	担当者	責任者
					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	ダ	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	ダ	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	ダ	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	ダ	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	ダ	日	人			日			
		1-1-2-2	検査基準値一覧作成	検査基準値一覧	ダ	日	人			日			
		1-1-2-3	履歴書作成	履歴書	ダ	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	ダ	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	ダ	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)	ダ	日	人			日			
		1-1-4-2	見積書作成	見積書	ダ	日	人			日			
		1-1-4-3	見積書送付状作成	見積書送付状	ダ	日	人			日			
		1-1-4-3	見積書送付作成	送付記録	ダ	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	ダ	日	人			日			
		2-1-1-2	治験届(写)	治験届(写)	ダ	日	人			日			
		2-1-1-3	プロトコル合意書	プロトコル合意書	ダ	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	ダ	日	人			日			
		2-1-1-5	契約調書作成	契約調書	ダ	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	ダ	日	人			日			
		2-1-1-7	治験概要書作成	治験概要書	ダ	日	人			日			
		2-1-1-8	治験薬等調査表作成	治験薬等調査表	ダ	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, という事も明確にします。

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や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。

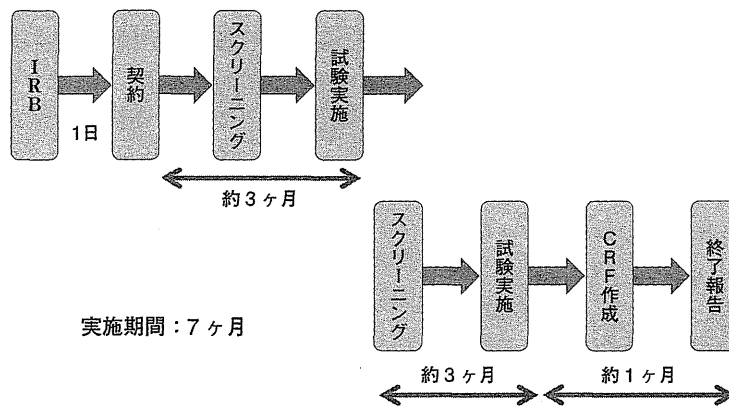
須崎 私のバックグラウンドは薬剤師です。早期試験に関わるのは今回CTUが初めてですが、これまでに臨床研究や治験に関わっていたこともあります。

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って、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.

第1部 話題提供

産学連携研究プロジェクトの運用の実際

Clinical research projects with academic and industry alliance

稲野 彰洋*^{1, 2} 大分大学医学部創薬育薬医学

Akihiro Inano Department of Pharmaceutical Medicine, Oita University Faculty of Medicine

1. 演者のバックグラウンドについて

私の話題提供では、複数の法人・組織が関わる時にどう動くかということを経験からお話ししたいと思います。私の所属は大分大学にもありますが、金沢のNPO法人で北陸臨床試験センター(NPO HEART)にも所属しています。SMO的な仕事もしていますが、TMO (trial management organization), これは日本であまり浸透していない言葉ですが、アジアを含めて海外でもトライアルをマネジメントする組織というのが主流として広がっています。今一番力を入れているのが、SMOとしてのサイトマネジメントから脱却して欧米で盛んに言われている trial management の組織を強化していく活動です。さらに、前半で紹介する医薬品開発支援機構 (APDD) のプロジェクトマネージャー (PM) の仕事をしています。ここはマイクロドーズの手法開発が主です。以上のような肩書で動いていますが、背景としては薬物動態学、臨床薬理学、病院薬学などで、現在は治験や臨床研究に軸足を置いた動きをしています。

2. APDDにおけるPMの業務

最初にAPDDですが、これはNEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) の資金によるプロジェクトです。プロジェクトリー

ダー (PL) は東京大学薬学部の杉山雄一教授で、APDDでは、積水メディカル、アドメリサーチといった、基礎の研究のできる別法人を分室として連携しています。また規制科学の研究、指針案の提案、などの活動もあり、薬物動態の企業研究者、高い測定技術を有するCRO、臨床薬理専門の臨床試験施設などともコンソーシアムを形成して、議論を進めています。

共同研究先には大分大学をはじめ、PETの研究、マイクロドーズの研究を実施してもらえ、国内の研究機関や大学に加わっていただき、複合体として連絡をとりあい、同時多発的に臨床研究テーマが動くプロジェクトです。共同研究者ごとにプロジェクトをまとめていて、必要に応じて私がプロジェクトの進捗をみます。仕事が煩雑になる最大の理由は、3年間で30本近い臨床試験を走らせようというプロジェクトを少人数でまとめていくためです。ですので、すべてを手とり足とりという訳にはいきません。PET試験のように、ある程度施設に依存しなければならないものもあります。主な仕事はトラブルシュートになりますが、APDDではお金の管理、契約の管理、進捗の管理、なども担っています。期限つきプロジェクトなので、期限内に終わるかどうか、重要な管理事項です。NEDO事業の趣旨としては民間での技術の実用化ということなので、製薬企業、AMSやLC/MS/MSによる検体分析をする企業、臨床試験を受託する医療機関との情報伝達もありま

*1 一般社団法人医薬品開発支援機構 (Association for Promoting Drug Development)

*2 NPO HEART 北陸臨床試験支援センター (NPO HEART)

す。マイクロドーズ臨床試験の有用性だけでなく、問題点などを踏まえて実用化のための道筋を作ります。

臨床研究に関する規制としてはnon-GCP、つまり国内の臨床研究倫理指針に準拠します。ICH-M3R2、マイクロドーズ試験の要件も含めた非臨床試験ガイダンスが日本でも2010年2月に通知されていますので、試験立案は基本的にこれに準拠させるようにしています。施設や責任医師のポリシーもあります。ここまでは投与してはいけない、これは危険という、書かれていないポリシーがあるので、それらを確認、守りながら行っています。

検体測定技術の水準は大変高く、超高感度です。AMSの感度はペットボトル1本が地球上の海に浮かんでいるのを見つけるような技術です。世界で一番感度の高い測定技術ですがこれを使ってどこまで何ができるか、コストは、といった点も検証します。PETの場合はできる施設が限られている、リガンド合成をどこまでできるか、などが問題として表面化します。

薬剤は基本的に承認された薬を使います。投与ルートが経口しか承認されていないがBEを測定したいのでIVで投与したい、そのために何が必要か、などの検討、臨床試験の前に非臨床試験を必要に応じて走らせる、製剤の変更、溶けない場合にエタノールをどのくらい混ぜていいか、などをプロジェクトの中で考えます。健康食品を使う場合もあり、パウダーで飲みにくい場合にはタブレット加工にするための受託生産してもらう、など、大学病院などでも臨床研究の範疇かと思いますが、こうした工夫が随所で求められます。

ここでPMが何をするかというと、上からあれをしたい、これをしたいというプロジェクトが降りてきますので、どこですか、予算が足りるか、期限内でできるか、など実現性を研究立案企画する研究者と相談しながら決めます。複数の共同研究者が皆一流のサイエンティストなので、彼らが色々なことを決めてくる、それが枠内に収まるか調整しながら実際に各施設のプロジェクトリー

ダー、マネージャー役の方々と相談しながら組み立てて段取りに入っていきます。実際には、feasibilityのチェックをする際に、錠剤が解けないとか、溶液にしてみたらひどく不安定で光で分解していたといったことや、実施している最中にやめたほうがいいかもしれないということもあり、こうしたことを繰り返しながら進めていきます。

文書管理もPMの役割として関わります。研究事務局としてトレーニングした人なら誰でもできますが、規制対応のチェック、また公表されている学術情報にない時は製造企業に問い合わせるなどしてIRB資料を準備することもサポートします。ここでの文書管理とは、規制対応のための文書のみには留まりません。ある程度の科学的なサポートをカバーする必要があります。

マイクロドーズですが、量が少ないから簡単にできるかと思えば、量が少ないゆえに難しいところがあります。100 μ gを投与して、通常の生体試料から検出する場合に測定技術のほうを追いつくかどうか、測定限界が課題になります。ガイダンスで100 μ gまでとされていても、これは臨床研究なので、仕方がないから200 μ gまで上げるといったこともあります。今回の大きな研究目的である実用化に合わせて、施設、医師、プロトコルで根拠を立てて解説を加える必要があります。

PMとして一番大切だと感じることは、APDDとして予算を管理しているので基本情報が必ず集まってくることです。ところが、臨床試験の実施のために必要なノウハウは散逸しています。施設の情報も施設が持っているのに聞いていかないとわからないし、検体測定に関する技術的なところは検体分析を依頼するCROに聞かないとわからないこともあります。PLとPMとの折衝では、どこまでプロトコルとして譲っていいのか、サイエンスを崩さずにfeasibilityを保っていくスタンスで、臨床試験を管理します。アカデミアはサイエンスをリードし、検体分析のCROは技術を提供し、実施医療機関はアカデミア、民間がありますが、それぞれ技術を提供する。マネジメントする側は、規制の知識も必要、薬剤の加工・技術など

薬学のバックグラウンドが必要、プロジェクトを動かすには予算管理、交渉なども必要、こうしたところがAPDDのPMとしての仕事になります。

3. NPO HEARTにおけるPMの業務

次に、NPO HEARTの例です。これは私の仕事としては一番古いですが、薬学系の人材で運営している法人です。ここのPM業務が一番悲惨というのか、一般的な臨床研究で皆さんが経験しやすい例だと思います。SMOといいながらSMO的な仕事はあまりしていません。つまり、CRCやスタディナースのような人手を派遣する形態をとっていません。薬剤部長、病院の先生などから相談に乗ってほしいと持ちかけられ、地域医療機関の相談役のようなことをしています。県医師会の運営するIRBの事務局もしています。大学医局主催の臨床研究のサポートをするケースが最も多いです。メーカーの学術さんやメディカルさんとも連絡し、色々な要望を聞いて研究の推進役になります。

2004年前後では、国内の大学病院施設に設置された治験管理センターでは、治験サポートがメインで、ドクターが臨床研究を行おうといっても聞いてくれる人がほとんどいない、という環境でした。多施設共同試験を行いたいということで、地域のクリニックを含めた30施設程度から症例を集めることになりました。大学の中の人間が外の病院に対して仕事をするという発想は当時ありませんでした。大学の治験管理センターは大学の中の仕事に徹するので、多施設共同試験になると十分にその機能を発揮できない、というのが当時の状況でした。必要な仕事としてはまずEDC (electronic data capturing) を導入する。私個人ではとても作れないのでエンジニアに発注して作ってもらいます。割り付けをする。これはノウハウができればある程度できます。データセンターについても相当なことはできる。研究の基幹業務についてはNPO法人で集約的にカバーする、これがスキームです。臨床試験の内容に応じて、

予算に応じて、可能な業務を可能な範囲、適切な品質基準でサービス提供します。多施設共同試験では重要な、施設間連絡、文書のやりとり、をNPOが動いたり、手が足りない場合はCROやSMOに仕事を一部業務委託したり、と運営方法を工夫して進めます。予算の拠出元は科研費であったり、メーカーからの寄付だったりします。最近では、支援契約などの形態をとるようにしています。

4. 医局主導臨床研究の問題点 (Fig. 1)

臨床研究の何が悲惨かということ、多くの場合に予算は不足しています。大学の先生の場合は10施設100例の共同研究を組みたい、お金は100万しかないが何ができるか？多くのケースはある程度、手弁当で、と精神論になってしまいます。一旦お金をもらってしまうとやらないといけないう。予算がショートしますと、できる範囲でいいから手伝ってほしい。プロトコル作成、割り付け、など一部の業務を請け負うのですが、これが悲惨になる1つの原因です。つまり、予算というリソース不足を承知で組まれる研究は悲惨です。医局主導で動く時には医局の先生がPL、研究の発案者です。彼らがマネジメントをしてくれればいいのですが、割り付けだけしてくださいと言われて割り付けだけすると、進んでいないのはなぜか、と途中で言ってくる。それは先生が管理するのではないのですか、と言うと、それも君たちにしてほしい、ということになる。研究資金を拠出しているメーカーはなぜ進まないのか、と言ってくる。私たちに言わないで先生たちに言ってください、と言ってもこのあたりで話がつれてしまいます。誰が何する、というのがもつれて、試験が止まる、頓挫する瞬間に、責任転嫁の話が回り始めます。スポンサーさんに、MRさんが動いてくださいよ、と頼むと、まあ、そうか、と仕切り直してMRの皆さんを呼んで協力してもらえないかともう一度説明会を開いたりする。

医局主導で研究が動く、マネジメントする人

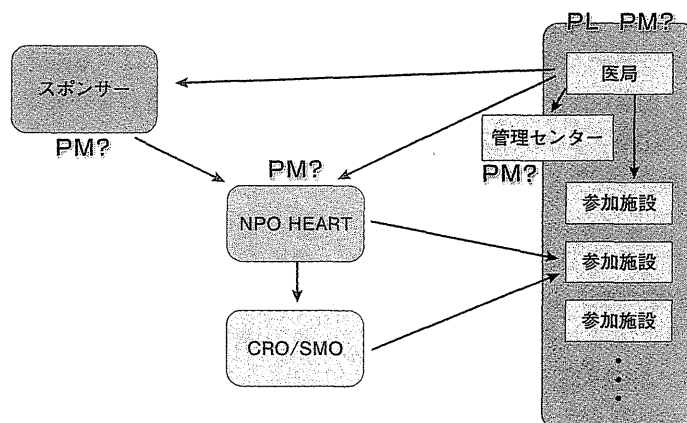
を皆が譲ってしまうことがあります。十分な計画がなく思いつきで動く研究もあるので、途中で骨子が変わったり、やはりQOLをやりたい、新しくこの情報を付け加えたい、ということになり、それが医局の関わっている先生方の中にも伝達できていない、コミュニケーション不足で、明確な分担責任がないので、契約もなければお金もないということで、仕事がほぼ空中分解に近い形になる。そのような状態で無理な変更をしようとするので、施設によってプロトコルのバージョンが全部違うということもありました。PLとなっていたはずの医師が異動となり、その瞬間に研究が崩壊することもあります。どうなっていますか、と尋ねると、その先生はいません、誰かが引き継いでいますか、と言うと誰も引き継いでいないという話がたまにあります。やはりPLとしての意識問題点があります。マネジメントする側の問題としては、そもそも関与しなければ問題は解決です。そもそも誰がマネジメントするのかという点について、医局側に対する遠慮があって、医局側から指示がないから動かない、そもそも業務や役割分担が曖昧なままマネジメントにとりかかってしまう。これが一番大きな医局研究の問題です。見えない論理、いわゆる人間関係でマネジメントがもつれますし、医局研究の場合、ステークホルダーが多すぎます。スポンサーもある程度意思を持

ちますし、PM側も独立機関としての採算維持などの意思があります。医局研究には義理で名前のみ参加する施設もあります。色々なステークホルダーの調整がほぼ不可能に近い状況に陥ります。結果として、研究がいつ終わったかわからない、いつのまにか終わっている、中止になっている、という形で、臨床研究というプロジェクトの終わりが明確でないものが多いです。

5. 企業主導臨床研究の問題点 (Fig. 2)

医局の研究と違ってメーカー側が研究のスキームやテーマを研究費と共に提供してくる場合があります。治験のように100%、ネタもお金もという訳にはいきませんが、ある程度、医師や医局と歩調を合わせてスキームになっています。この場合は比較的問題は少ないのですが、スポンサーが提案する研究ネタと、医局がやろうと思っている研究ネタで齟齬が発生する問題があります。この調整の段階で間に入ると誰の言うことを聞いたらよいかわからなくなったりする。問題はあまり起きませんが、誰がマネジメントに入るのか、利益相反の問題もあります。現行の臨床研究倫理指針にはスポンサーという言葉は登場しません。事実上責任医師が自主研究として行っていることになります。実際のスキームと指針のスキームはず

Fig. 1 医局主導で研究が動く時…



れています。スポンサーがPLとして明確にリードしてくれれば一番良いのですが、形の上では医師がPLになる。企業と医局の意見の相違があった時に言い分が調整できない。寄付金を入れるスポンサーは後ろにいたい、ある程度お金を出した以上は関与したい、ということで、実際のマネジメントはスポンサーが行っているのですが、事実上PMが動いたようにしてくれ、といった熾烈なプレッシャーが来ることもあります。企業側でしてくれればいのに、プロモーションコードがあるので利益相反の関係で動けるのに動けない、ということもあります。こうした事実上メーカー主導の研究は、規模が大きく、トライアルをマネジメントするリソースがどのくらい潤沢かによって成功するかどうか分かります。利益相反、Seeding Trialなどの呼称で、海外でも時々、問題視されることがあります。しかし、PM機能が十分に発揮できれば、研究としてまとまることができます。

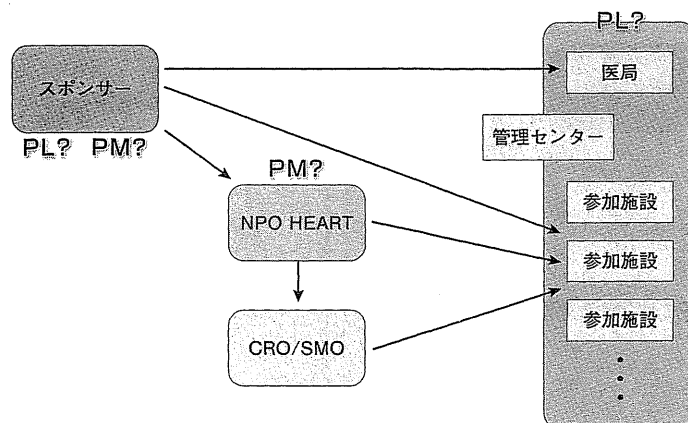
6. 臨床研究推進に向けての今後の課題

私が経験した拙い事例を紹介しましたが、これらに通じることは、マネジメントは当然1か所で行うべき、ということです。ステークホルダーが多ければ多いほどマネジメントは分散する。これ

を一本で絞めていく覚悟が必要です。マネジメントを一元化できなかつたらプロジェクトは成功しません。またPLに統括を一元化すべきです。マネジメントはプロジェクトの一部の業務委託なのか、マネジメントそのものを委託されているのか、明確にする必要があります。多施設、多数の組織が関わる場合は誰が司令塔なのかを明確にしなければいけません (Fig. 3)。

臨床研究が盛んになるにつれて、特に大学病院、医局などにPLが所属するわけですが、治験管理センターがPMの機関として必要な役割、人材配置を備えていく必要があります。薬事規制にも対応できる必要があります。現在、大学研究機関にある組織の多くは人材や業務のミスマッチではないかと思います。CRCは多数いますが、マネジメントするといってもそのレベルや指向が問題です。臨床研究の中でも、phase 1、応用研究、TR (translational research) といったものに対して、目的に応じて人材が配置されているかということ、目的が治験から臨床研究に推移しているにも関わらず、“治験” コーディネーターが主力で、研究のマネジメント機能を発揮できる人間が揃っていない。治験はできます、しかし大学固有の臨床研究がスムーズに遂行できない、これでは業務のミスマッチです。“治験”には依頼者の存在があることから、“臨床研究”のCRCには、ある程

Fig. 2 メーカー側提案の臨床研究



度の治験依頼者の業務が肩代わり、企画できる能力が必要になるでしょう。

GCP導入時から10年経ってGCP対応の施設も増えて、PIも育ったところで、これから日本が進むべきは、TR、臨床研究、医薬品だけでなく機器、再生医療も、という時代です。そこで大学、ナショナルセンターのPM機関がどこまで育っているのか、中核拠点構想では足りなかったのか。かつてSMO産業が興ったように、trial managementをする組織(TMO)が育ってこない、日本がこうした停滞を打破する機会はありません。大学にマネジメント組織が育つのが先なのか、外にTMOが育つのが先なのか、どちらかだと思います。ARO (academic research organization) というキーワードがありますが、これは典型的なマネジメント組織です。学内リソースを動員し統合する強力なPM組織が内部にないといけません。もう1つはシーズです。創生能力や基本的な基礎科学、これがないとPLそのものがAROの中に入らないということになります。AROにはPLとPM、この2つは必須です。

治験では責任医師、英語ではPI, investigatorと言います。研究, researchというのとはもっと大枠の構想があり、investigationとは異なります。トライアルという具体的な話になってくると、そこに誕生するのがinvestigatorです。researcher

とinvestigatorとは違います。臨床研究は、researcherが提案するclinical questionをinvestigatorが忠実に実行し成果を上げていくというスキームです。これが区別されていないと先ほどの医局研究の話のように、researcherがPMを主導して、investigatorが施設外にいる環境で多施設共同試験をやるわけです。researchとtrialを純粹に切り分けられるPM組織の存在は必要ですし、trialをコンダクトする、適切に、早くやる、というマネジメント機能が必要です。

治験と臨床研究の統一は可能か、といった話題が今後動きそうですが、臨床研究のハッピーエンドに合わせて人材を揃えていかないとはいけません。EBMがほしいのか、業績がほしいのか、成果の循環、つまりベンチャーを作ってお金が大学に入る、お金を生むことがハッピーエンドなのか、色々あると思います。治験以外の多くの臨床研究は、臨床研究倫理指針という法的拘束力のないものに従って実施しているので、これにあわせた形でPMが組織される必要があります。インフラが足りないから国が色々予算をつけるということになるのですが、目的を明確にしてハッピーエンドを迎えるため、目的、地域性、施設方針など需要に合わせてPM組織を作る必要、機能させる必要があります。

Fig. 3 PMは今後…

