

<質疑応答>

Q AROにはPMが必須ということですが、私どものclinical research centerではclinical fellowがいますが、私たちは研究する場所や時間を提供するという機能を持っていますがPMと呼べるような先生方は医学部や病院にいて、AROの中にはいないので、その点を確認させてください。

稲野 大学では10や20の医局があって、それぞれにリサーチテーマがあると思います。それを応用しようとなるとGCP, GMP, GLPといった規則が出てきます。これは、どの医局でも共通の項目です。それをマネジメントするのがAROの役割だと思います。よくあるのは、ある医局にGLPの構造設備を作り、他の医局にもある、ではGMPはどこで、というとGMPはありません、じゃあアウトソースできるのか、というと全部PLが行っている。そうではなく、PMの機能を活かしてGMP, GLP, GCPは対応できる、薬事規制もわかる人間も入れて一元的に調整し、リソースを集約してPLの発想をどう应用するか、論文にしたいのか、売り物にしたいのか、それによってnon-GLPかGLP遵守か、といったアドバイスやコンサルティングができるPM部署が必要だと思います。

Q 医局主導の研究には非常に実感がありません。病院では多数の臨床研究があって、すべての研究をマネジメントできるインフラを揃えたほう

がいいのか、それとも、進めるべき研究を選ぶ、方針としてこの研究は意義が大きいから進めるといったお考えか、どちらでしょうか。

稲野 年間100件の研究を扱うとなると、PMの中でのトリアージ、峻別は必要だと思います。特にGXPの支援組織を構築していくのが最も大切なことで、やみくもにすべての研究を異口同音に行っていくのは資源の浪費だと思います。限られたリソースを目的に応じて動員しコントロールしていく必要があると思います。

大橋 非常におもしろくお話を伺いましたが、TMOをアカデミアで強力にできるようにしているという中で、PMの資質というか、どんな方が適切なのか、また育てていくにはどういうことが必要か、についてどうお考えでしょうか。

稲野 資質としては、医薬品の場合には薬剤師が一番良いと思います。規制についての経験のある方が一番welcomeです。医療機器や再生医療ですと薬剤師はミスマッチで、看護師や検査技師のほうが良い場合もあります。オペで使う機器なら、オペ場の経験のある看護師さんが適任です。ある程度専門性を持った上でマネジメントに入るのが成功への道です。PMはジェネラリストと言っても、何か特化したものがあるほうが応用が利くと思います。PMの教育については、まずは規制から、指針やGCPを知ってそこから何が必要か、と思いますが、自分は実地で勉強してきたほうなので、大浦佳世理先生に譲りたいと思います。

* * *

第2部 特別講演

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—

A search for the most effective project management model in the pharmaceutical industry:
Project Managers (PM) and Project Leaders (PL) - Do we need both?

大浦佳世理 Bristol Myers-Squibb, Project Planning & Management Department
Catherine K. Ohura

1. 医薬品開発を包括するPMの観点

医薬品開発にあたり効率的と思われるプロジェクトマネジメントのあり方という観点からお話します。プロジェクトマネージャー (PM) と一括りに言っても、臨床試験の管理を行うPMから、プロジェクトの最初から最後まで (IND (investigational new drug申請) からNDA (new drug application), マーケティングまで), 全てを見る開発担当PMがいます。本日は開発全体を担当するPMの観点からお話したいと思います。この話題は2009年のDIA (Drug Information Association) でセッションチェアを務めた際に議論しました。DIAでは、コンサルタント, PM, プロジェクトリーダー (PL) という3人の立場の方々をお招きしました。PLとPMの二人体制というのは製薬業界特有ではないかと思えます。IT, 建設, エンジニアリングなどのプロジェクト内のPMはた

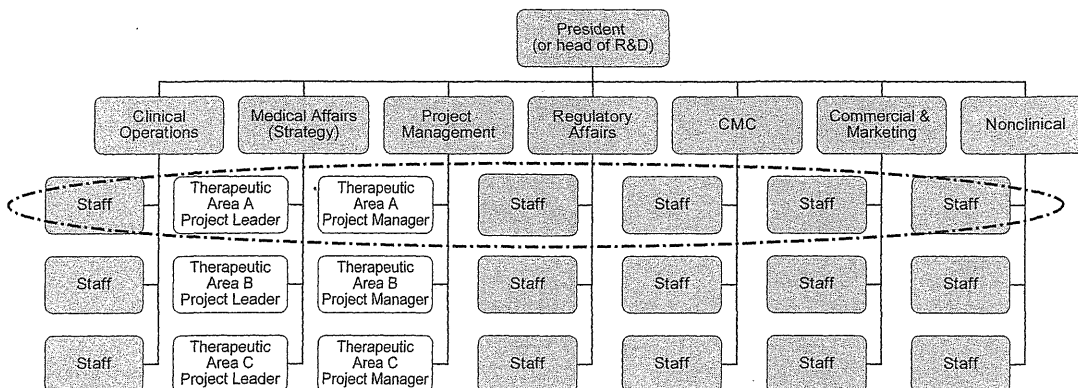
いてい1人の場合が多いかと思えます。では、PLとPMの業務分担は何か。この度は具体的なツールなどを紹介してご説明します。なお、製薬業界ではPLの呼称は、Team Leader, Medical Leaderなど種々ありますが、今回はPLに統一しています。

2. 企業組織におけるPL・PMの位置づけ

Fig. 1, 2は企業の中の組織図です。

Fig. 1はPMとPLが分かれている場合です。社長の下に色々な部署があります。臨床PM (臨床試験の管理を行う) は、clinical operationという部署にいるというのはよく見る姿です。Medical affairsという部署は、PLが所属する部署という構造が多いかと思えます。この隣にプロジェクトマネジメント部、すなわちPMたちが所属している部署があります。他に薬事, 非臨床,

Fig. 1 Organizational structure



CMCと色々ありますが、その中でプロジェクトに割り当てられる代表者たちがいます。これらの部署を横串に並べるとMatrix体のプロジェクトチームが出来上がります。

Fig. 2ですが、まずマネジメント(スポンサー)、そしてその下にPL, PM(チームのリーダーシップ)がいます。このような体制が効率的なプロジェクトチームの体制ではないかと思えます。

3. PL・PMの定義と役割分担

では、実際のPL, PMとは何か、定義に入っていきます。PLは、戦略およびサイエンスの方向性を定めるという役割があります。企業の場合は製品を市場に出したい、患者さんに届けたいというゴールがあるので、マーケット、ビジネスの観点からも戦略を組んでいく必要があります。このためPLは、サイエンスはもちろん、ビジネスの戦略も観点に入れます。

シニアマネジメントと交渉する場合には、サイエンス、そして戦略の知識が必要になるので、PLがチームの代表として前に出ていきます。あとはチームを引っ張っていく力。PLもPMもリーダーシップを発揮しなければいけません。PLはサイエンスをもとにチームを引っ張っていく。チームを引っ張っていくためには、「こういう患者層にこういう薬を出したい」というビジョンが必要です。

PLの仕事は化合物・製品をAという場所からBにもって行く、ということを決めることですが、PMの仕事は、Aという場所から、PLが定めたBという場所までいかにプロジェクトチームを運んでいくか、というプロセスを扱います。タイムライン、予算、スタッフの管理、会議の進行、議事録・アジェンダの作成、など作業は色々あります。PMは日々プロジェクトの進行を確認し、各スタッフと連絡をとるコンタクトパーソンとなります。

4. PL・PMに必要なスキル (Table 1)

次にスキル、すなわちPM, PLが必要とする機能、能力とは何か、ということを考えていきたいと思います。まず、薬の開発を行う限り、開発についての知識はPL, PM共に必須になります。PMに関しては開発のプロセスの知識が中心になります。INDからNDAへの過程で何をしなければ

Fig. 2 Project structure

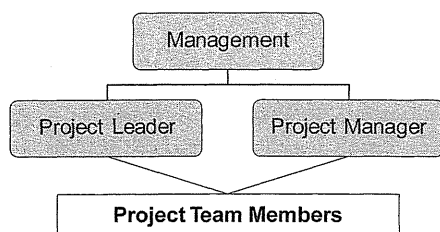


Table 1 PM & PL optimal skill sets

Skill Sets	PMs	PLs
Drug Development	Process based	Science based
Leadership	Influence, people mgmt, interpersonal skills	Same as PM
Communication & Negotiation	Necessary	Necessary
Business acumen	Internal focus, budgeting	External focus, competitive intelligence, portfolio relationships
Hard PM skills (PMBOK, MS Project, etc.)	Necessary	Minimal
Decision making	Minimal	Necessary (strategic thinking, analytical skills)

ばならないのか、INDの中身は何か、どのような部署が入ってくるか、30日間という期間とは何なのか、など、規制を認識して開発プロセスを把握しておく必要があります。PLはサイエンスが中心になります。化合物の科学的な面および非臨床や臨床試験のデータを全て知っておく必要があります。

リーダーシップというスキルについてはPMもPLも必要です。Communicationについても同様です。PMのcommunicationはチーム内が主ですが、PLはシニアマネジメントとのcommunicationまたはKey Opinion Leader (KOL) とのコミュニケーションも重要になってきます。

次にビジネスの観点ですが、PMはプロジェクトの内部に専念し、PLは「この化合物はこのマーケットのどのような位置に入るか、どのような患者層を狙っているのか、他の企業はどんな化合物を出しているか」、といった外向けの知識が必要です。

Decision making, すなわち決断を下す力、これはPMに関してはそれほど必要とされませんが、PLに関しては決断を下すのが仕事なので、このスキルは必須になります。

5. 開発プロセスにおける PL・PMの作業

次に、日々の業務、規制関係業務、医薬品開発のライフサイクルマネジメント、という3つの観点からPMとPLの業務をご紹介します。

5.1 日々の業務：チームの会議

まず日々の業務として、プロジェクトチームの会議を開催する際のPMの仕事については、アジェンダ

の作成、会議室やプロジェクターの準備、など雑務も含めて、会議を走らせるのに必要なことは全て行います。会議中は会議の進行を行います。アジェンダを作る際にはただ項目を挙げるだけではなく、会議中、どのような決断が必要なのか、重要な問題点は何か、など、具体的な案件および求めている結果などを考えながら作成する必要があります。例えば、資料1のアジェンダのサンプルでは“Nonclinical Tox study”のところに“Next steps to be determined”とあります。これが鍵です。次のステップは何か、これが知りたいのです。Toxicologyの試験データを紹介してください、進捗状況の発表をお願いします、という項目ではありません。チームのリーダーシップ (PL, PM)

資料1 Sample agenda

SAMPLE AGENDA	
Agenda	Project Team Meeting 2 April 2010 3:00PM - 4:00PM Project Room A
Invitees: Jane Doe, John Doe, Jane Smith, John Smith, Project Leader, Project Manager, etc... Optional: Executive members	
Documents to be used: 1. Final TOC for document 2. Current timeline	
Items to be discussed:	
Issue regarding CMC manufacturing issues • Timing of manufacture of the next lot would need to be determined. Timelines for Clinical study would need to be considered	Jane Doe
Nonclinical Tox study • Data of the Tox study would need to be discussed. Next steps to be determined	John Doe
Enrollment issues with Clinical study • Delay of enrollment would need to be addressed. Concrete action items to be discussed	John Smith
Discussion of future strategies • Project Leader to discuss content of meetings held with key opinion leaders • Strategic direction of the content of the briefing package to be discussed • Design of the next Clinical protocol to be discussed	Project Leader
Meeting with FDA • Planned timing of activities are as follows (also see updated timelines & Final TOC) > Create letter requesting FDA Meeting - complete by XX > Start drafting briefing package - complete by XX >	Project Manager
IND Annual Report • Target for review start - XX • Review completion - XX • Finalization target - XX	Project Manager
Issues list/Action Items Review • Review pending action items identified in the Issues List	Project Manager
Other	All

Created by CO on xxxxxx

としては具体的な作業を聞き出したいので、そのような議論になるようアジェンダを作成するのもPMの役割になります。

会議の議事録には回答を書いています。アクションアイテムとして、誰が何をいつまでに行うのか、などを書き記しておく必要があります(資料2)。議事録に加えて、アクションアイテムリストの作成も行います(資料3)。このようにして出てきたアクションプランに対する進捗管理をするのがPMの大切な仕事です。

資料2 Sample minutes

Meeting Name: Project Team Meeting
 Date Issued: 2 April 2010
 Issued By: Catherine Ohura

FINAL - SAMPLE MINUTES

Minutes from Project Team Meeting
 Meeting Date: 2 April 2010
 Attendees: Jane Doe, John Doe, Jane Smith, John Smith, Project Leader, Project Manager

Items discussed (yellow highlights are action items):

- Issue regarding CMC manufacturing issues:
 - > Next lot of drug product will be manufactured in 3Q 2010.
 - > Timing of manufacture (3Q 2010) should not be a problem to meet the initiation of the next Clinical protocol.
 - > J. Doe to confirm the manufacturing schedule with Tokyo headquarters CMC.
- Nonclinical Tox Study:
 - > Data of the current Tox study does not show concern. However, the Project Leader noted that the result of the study would need to be discussed in the upcoming FDA meeting briefing package.
 - > An off-line meeting to take place between Project Leader, J. Doe, and Tokyo headquarters Nonclinical representative next week. J. Doe to organize.
- Enrollment issues with Clinical study
 - > Newsletters have been sent out to sites. This has increased the alertness of sites to enroll more patients.
 - > CRAs will be visiting sites to discuss enrollment challenges during the coming weeks (target to complete all visits within the next 2 weeks). J. Smith to accompany CRAs for those sites that are enrolling slower than others.

Page 1 of 1

PLは、会議中は色々な議論に参加し、プロジェクトのストラテジー、化合物の知識、サイエンスの知識をもって、長い視野で化合物の開発の観点から考えながら話し合っていきます。例えば、非臨床の担当者は非臨床試験の結果や問題点などを中心に考えますが、PLは非臨床データと臨床試験データの情報を統合して、広い視野でストラテジーを組みます。また、領域の専門家の先生方(KOL)との話し合いの結果や学会などで仕入れた情報などを共有することもPLの役割になります。プロジェクト関連の情報や知識をPLだけが得るのではなく、チーム全体に知識を浸透させるとチーム内で一体感が生まれ、チーム全体がレベルアップします。

資料3 Sample action items list

Issues/Action Items List for XXXX
 As of xxx xx, 2010
 Updated by Project Manager

1 Nonclinical					
ID#	Action Item	Responsible Person	Target Due Date	Completion date	Resolution
1-1	An off-line meeting to take place between Project Leader, J. Doe, and Tokyo headquarters Nonclinical representative next week.	J. Doe	Week of xxx		
1-2					
2 CMC					
ID#	Action Item	Responsible person	Target Due Date	Completion date	Resolution
2-1	J. Doe to confirm the manufacturing schedule with Tokyo headquarters CMC	J. Doe	xxx		
3 Clinical					
ID#	Action Item	Responsible person	Target Due Date	Completion date	Resolution
3-1	J. Smith to accompany CRAs for those sites that are enrolling slower than others.	J. Smith	Week of xxx		
4 Regulatory Affairs					
ID#	Action Item	Responsible person	Target Due Date	Completion date	Resolution
4-1					

5.2 規制関係業務

次に規制関係ですが、INDやNDAの申請前のPMの仕事は、まずタイムラインの作成、そして管理になります。MSプロジェクトというプログラムを使ってタイムラインを作成していくことができます。正確なタイムラインを作成するには作業の細部まで記す必要があります。

PMは、チームの方々と相談しながらタイムラインを作成します。PMは情報を伝える担当なので、チームの方々の情報なくしてはタイムラインをひけません。非臨床、CMC、それぞれの担当者の都合をツールに入れ込み、この全体をみて、チーム全員が合意出来るタイムラインを作成する必要があります。こうすることによってチーム全体がタイムラインの持ち主になります。PLでもPMでもなく、チーム全体が決めたもの、という形にもっていくのが鍵だと思います。PM、PLが言ったから、ということにはならないようにするのがポイントです。

IND・NDA申請の際のPLの仕事は、戦略・方向性を定める、ということになります。この化合物のINDは5か国で出したい。その5か国をどう決めるか。どこが最初か。このような戦略も組みます。INDの内容が科学的根拠を持ったものか、戦略に則って書かれているか、などをみるのもPLの仕事です。当局に行って話をする場合にはPLがチームの代表者となります。申請前や後に会社の上層部へ情報を伝達するのもPLの大事な仕事です。

5.3 医薬品開発のライフサイクルマネジメント

次にライフサイクルマネジメントと長い視野で考えた場合のPLとPMの役割について、開発計画書の作成を例にとってお話します。

PMは内容にはほとんど触れず、全体のコーディネーションをします。CMC、非臨床、薬事と色々な部署がありますが、彼らから情報を引き出し、開発計画書に入れるまでの作業を管理するのがPMの仕事です。内容に触れないといっても、予算やタイムラインの紹介はPMの責任下になる

ので、この2点に関してはPMが開発計画書に入れます。

PLは開発計画書に書いてある内容が戦略に則って書いてあるか、会社全体のポートフォリオとの位置なども視野に入れて考えます。他の会社が何をしているかなども重要な情報になるので、これも包括して考えます。

6. PL・PMの役割分担：Pros & cons

最後に、PLとPMが役割分担することについてのpros & cons、プラス面とマイナス面をまとめます。プラス面としては、PLとPMが役割分担で業務にあたるので担当業務に没頭して仕事できます。そして、PLとPMの二人三脚でチームを走らせているので、1人でチームを走らせた場合に比べると仕事の量が減ります。これによって複数の化合物を扱うことが可能になります。さらに、集中的な専門性を持って進めるので仕事が上達し効率化につながります。これらがプラス面です。

マイナス面としては、PLとPMの役割分担の切り分けが最初にできていないと混乱を招く可能性があるという点です。また、1人より2人のほうがコストがかかります。きちんと仕事を振り分ければ化合物をいくつも扱えるので損ではないですが、例えば3人しか社員がいないベンチャー企業、プロジェクトが1つしかない会社などの規模でしたら、PLとPMを分けた構造も必要ないかもしれません。

どのようなプロジェクトマネジメントの体制（一人対二人制）をとったとしても、重要な点はシニアマネジメントのサポートがあるかないかです。マネジメントの支持なしでは、PMの仕事は円滑に進めることができません。PMの重要性を理解して上から言える人がいないと、どんなに下の層の人が重要ですと言っても壁につきあたります。

まとめになりますが、PM、PL体制にすべき組織とそうでない組織があると思います。さらに、

本日まで紹介した点を全て振り返ってみると、製薬業界では一人制よりも二人制 (PL, PM) のほうが効率的なのではないかと思えます。製薬業界はサイエンスによって導かれるので、PM 1人というのは難しいと思えます。かといって、サイエンスのみで薬の開発を行おうとしても失敗につながってしまうと思えます。二人三脚でこそ効率的な薬の開発が進められるのではないかと思えます。

<質疑応答>

Q トラブルシューティングはPLとPMのどちらがするのでしょうか。

大浦 トラブルの中身・内容によると思えます。PMに情報が入ってくれば、PMは誰と何をどう対応しなければいけないか振り分けることが出来ます。PLはサイエンスは解決できますが、誰が、何を、いつまでに、などの管理は行いません。このため情報としてはPMのところにもまず連絡し、その後PMが振り分ける、というのが効率的かと思えます。ただし重要な点としては、全ての連絡にはPLをCCに入れておく必要があるということを確認することです。

Q 臨床研究をマネジメントしていますが、MSプロジェクトの使い方の本当に細かいところやスキルはどうやって身につけていけばいいのでしょうか。

大浦 私の場合、MSプロジェクトを自由に扱えるようになるまでに10年かかりました。タイ

ムラインもそうですが、PMのスキルを身につけるには、実務をこなし仕事を覚えていくのが効率的だと思います。教科書などももちろんですが、学会への参加やPMの授業を受けるなどの勉強も必要だと思います。比較的新しいPMを育成する際には熟練されたPMにつけてあげることが、一番分かりやすい学習の仕方かと思えます。タイムラインのMSプロジェクトについても、実際に使ってみることが最も重要です。初心者クラスの講習を受けたこともあります。それを使って私生活でもタイムラインを作る、など、とりあえず、まずソフト自体を使い慣れることが重要だと思います。

Q 大学でPMを育成するためには、業務の実績だけでなく研究の実績をあげなければならないと思えます。米国で学問としてのPM、PMに関する研究としての学会活動などについて、教えてください。学位をとる、論文を書くといったこともあるのでしょうか。

大浦 両方になります。PMPという資格を発行するProject Management Institute (PMI) というソサエティーがありますが、この他に大学でPMの学位を取得する制度もあります。なお、PMIも大学も製薬業界に特化しているわけではないので、ある程度個人の開発知識は必要になります。製薬業界でのPMという仕事自体は米国でも若いほうです。建設、エンジニアリング、政府のPMは歴史が深いのですが、製薬業界は多数業界がある中でも若いほうです。

* * *

平成22年度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）

早期臨床試験国際会議 in Beppu

— なぜ今、早期臨床試験なのか？ —

主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

共催：J-CLIPNET（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）

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

後援：日本臨床薬理学会

実行委員長：大橋 京一

臨床評価 別刷

Vol.39, No.2 2011

シンポジウム

平成22年度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）

早期臨床試験国際会議 in Beppu

— なぜ今、早期臨床試験なのか？ —

主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

共催：J-CLIPNET（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）

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター

後援：日本臨床薬理学会

（2011年1月29日（土） 於：別府ビーコンプラザ国際会議場）

実行委員長：大橋 京一*

（大分大学医学部臨床薬理学・大分大学医学部附属病院臨床薬理センター）

International symposium of early stage clinical trial in Beppu

Why do we focus on early stage clinical trials now?

Organized by : Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

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

Under the auspices of the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare

The Head of the Executive Committee : Kyoichi Ohashi

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

Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

Abstract

Drug development in Japan has changed greatly in the last five years. The globalization of clinical trials has become widely popular and international joint clinical trials are becoming the new foundation of drug development. While the number of late-stage global trials has increased, there are very few early-stage clinical trials including the exploratory clinical trials and POC trials that determine the direction of drug development. In 2007, six university hospitals with leading clinical pharmacology experts, established the university hospital network (J-CLIPNET) for global early-stage clinical trial promotion. J-CLIPNET has also partnered with a Korean network of clinical trials and three university hospitals in China to promote joint study in Asia. In this International Symposium, the experts of clinical trials of Academia, Regulatory Bodies and the Pharmaceutical industry presented how to improve the direction and system of early-stage clinical trials in Japan. Moreover, Korean, Chinese and British researchers joined this symposium and presented their opinion.

Key words

early-stage clinical trial, global trial, POC study, drug development

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2011 ; 39 : 325-84.

* J-CLIPNET代表

早期臨床試験国際会議 in Beppu プログラム^{*1}

13:00-13:05 開会挨拶

13:05-13:20 1.なぜ今、早期臨床試験なのか? (本誌頁)

なぜ今、早期臨床試験なのか? 大分大学医学部臨床薬理学 大橋 京一 327

13:20-14:20 2.早期臨床試験のバイオマーカーを考える

司会：野元 正弘 (愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科)
渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学講座・臨床薬理内科)

早期臨床試験に有用な biomarker — PET と microdose —
..... 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 森本 卓哉 331

臨床試験におけるバイオマーカーとサロゲートエンドポイント
..... 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座・臨床薬理内科 渡邊 裕司 336

審査する立場から見たバイオマーカー
..... 独立行政法人医薬品医療機器総合機構オミックスプロジェクトチーム 宇山 佳明 340

14:35-17:15 3.早期臨床試験の現状

14:35-15:35 3.1.製薬企業の取り組み

司会：熊谷 雄治 (北里大学東病院治験管理センター)
小手川 勤 (大分大学医学部臨床薬理学)

早期探索的臨床試験 (E-IND 試験) をどう動かしているのか 大分大学医学部創薬育薬医学 上村 尚人 345

Review of the process and criteria for country and site allocation for early phase studies in a Western multinational pharmaceutical company^{*2} APJEM Clinical Pharmacology, GSK R&D. Jonathan Palmer

国内企業の取り組み 第一三共株式会社研究開発本部 国忠 聡 349

15:35-16:55 3.2.実施医療機関の取り組み

司会：小林 真一 (聖マリアンナ医科大学医学部薬理学)
笹栗 俊之 (九州大学大学院医学研究院臨床薬理学)

国立大学病院で早期臨床試験を実施するために 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 須崎 友紀 357

患者対象の早期臨床試験をどうしたら効率よく実施できるか 昭和大学病院臨床試験支援センター 内田 英二 362

The current status and policy of early stage clinical trials in Korea
..... Department of Clinical Pharmacology, Seoul National University Hospital Sang-Goo Shin 367

PK/PD modeling and simulation in clinical trials^{*2} Peking Union Medical College Hospital Hu Pei

16:55-17:15 3.3.行政の取り組み

司会：黒川 達夫 (千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学)

早期・探索的臨床試験の推進に向けた行政の取組 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 宮田 俊男 376

17:35-18:15 4.総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」

司会：大橋 京一 (大分大学医学部臨床薬理学)
岩崎 甫 (大分大学医学部附属病院臨床薬理センター)
指定発言：入江 伸 (医療法人相生会)
パネリスト：本日の演者

総合討論「今後我々が行うべきことは何か？」 382

18:15-18:20 閉会挨拶

*1 演者所属名の記載は、本誌掲載に伴って変更を加えたものである。

*2 本講演録は本誌に掲載していない。

1. なぜ今、早期臨床試験なのか？

なぜ今、早期臨床試験なのか？

Why do we focus on early stage clinical trials now?

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

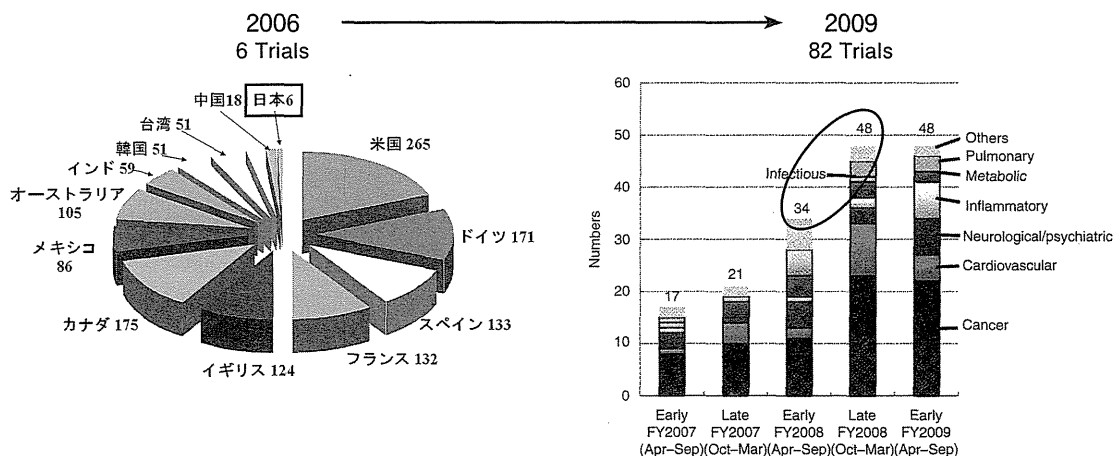
1. Global trialの現状

本日は雪が舞い散る中、別府にお集まりいただき有難うございます。「早期臨床試験国際会議 in Beppu」の実行委員会委員長の大橋です。2007年に「国際共同治験推進会議 in Beppu」*を開催してから4年経ちますが、国際共同治験も様変わりしてきました。Global trialの実施数は2006年には少数でしたが2009年では82件 (Fig. 1), その後さらに増えて、国際共同治験はスタンダードになりつつあります。これまでの国際共同治験推進会議の役割はほぼ終わったのかもしれませんが、

我々は臨床薬理の集まりで、従来より早期臨床試験に注目をしてきました。Global trialの内容は、第I相試験、第II相試験に比べ、第III相試験、後期試験が大半を占めています (Fig. 2)。早期臨床試験が少ないと drug lag の1つの要因となります。できるだけ早く早期臨床試験をスタートすることが drug lag の解消につながるだろうということで、我々は活動を進めています。

早期臨床試験はその後の医薬品開発の方向性を決定づける重要な trial です。今回このシンポジウムで早期臨床試験と呼ぶ範疇は Phase I 試験、探索的な早期臨床試験も含めたいとおもいます (Fig. 3)。Microdose や exploratory-IND (Investi-

Fig. 1 The number of global clinical trials is increasing in Japan

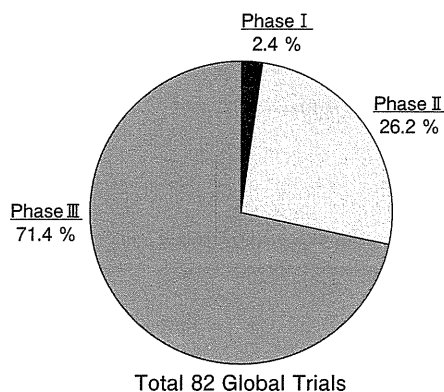


JPMA News Letter No.117 (2007/01).

Ichimaru K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 87 : 362-6.

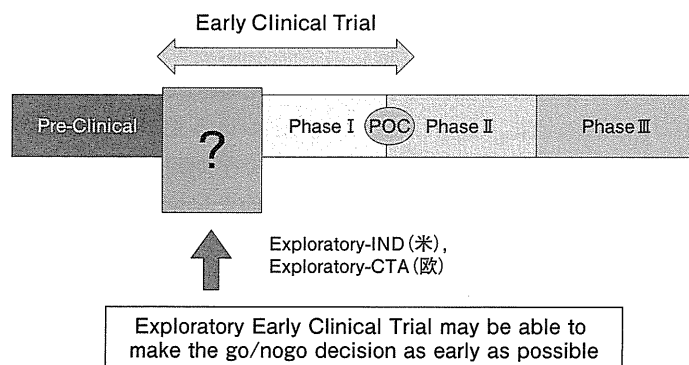
* 主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター。実行委員長：大橋京一。国際共同治験推進会議 in Beppu—推進に向けて現場は何をすべきか—；2007 Jan 13；大分。臨床評価。2007；35 (2)：181-282。

Fig. 2 Drug development phases of global trials in Japan from 2007 to 2009



Ichimaru K, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 ; 87 : 362-6.

Fig. 3 Exploratory early clinical trial



gational New Drug) 試験, proof of conceptの study も入ります。Exploratory early clinical trialはPhase Iの前にgo/nogoの意思決定を速めようということで、日本でも取り組んでいかななくてはなりません。ヒトを対象とする限り重篤な副作用、安全性を重視する必要があります。

そこでfirst in manを行う場合、ある程度高度な医療の施設、設備を備えた qualified hospitalで、臨床薬理学者が参加して行う必要があります。臨床家とのコラボレーションも必要です。早期の患者さん対象試験ができる体制も必要です。そこで大学病院にClinical Trial Unitを整備していく必要が出てくるわけです。

2. 大学病院ネットワーク：J-CLIPNET

我々はJ-CLIPNET (Japan Clinical Pharmacology Network for Global Trials: 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) を2007年から立ち上げ、臨床薬理の専門家を中心とした6大学病院で進めています。また、韓国、中国、オランダとアライアンスを結んでいます (Fig. 4)。現在我が国の大学病院で早期臨床試験を行えるClinical Trial Unitは4つの大学にあります (Fig. 5)。北里大学、浜松医科大学、愛媛大学、大分大学です。近い将来に昭和大学でもでき

Fig. 4 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
Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials

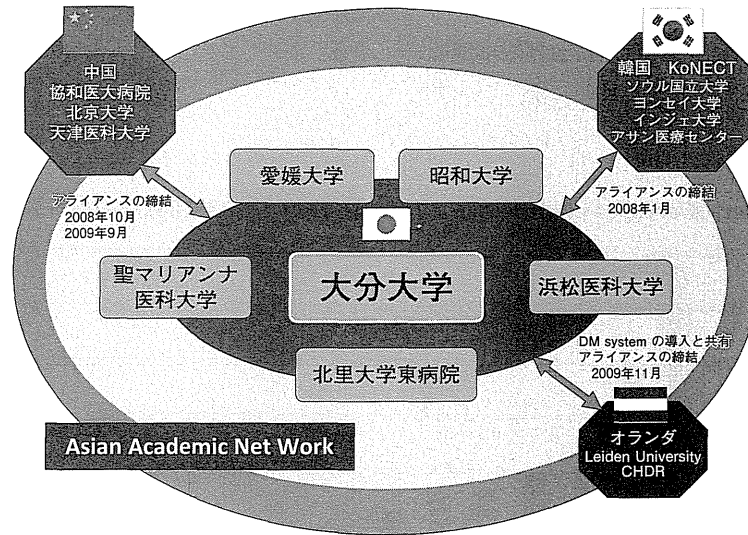
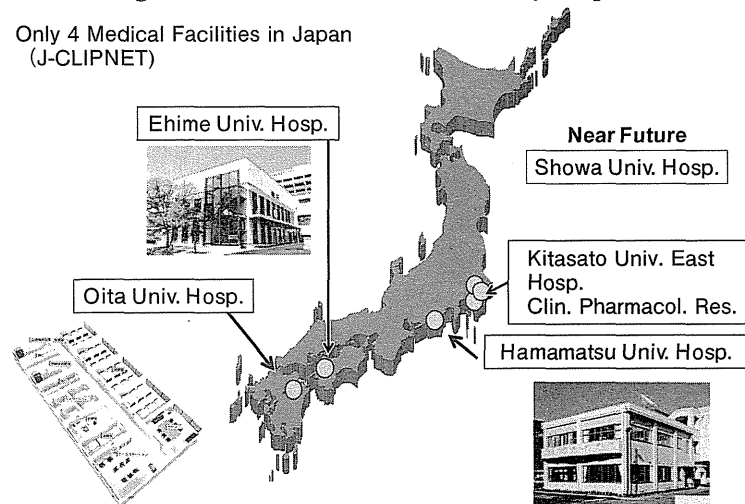


Fig. 5 Clinical trial unit in university hospitals

Only 4 Medical Facilities in Japan (J-CLIPNET)



る予定になっています。すべてJ-CLIPNETのネットワークの病院になります。厚生労働省の治験活性化5カ年計画の中間報告が昨年（2010年）出ました。Early clinical trialを今後重要視していく方向性が打ち出されています。これは我々J-CLIPNETのコンセプトとまったく同じです。

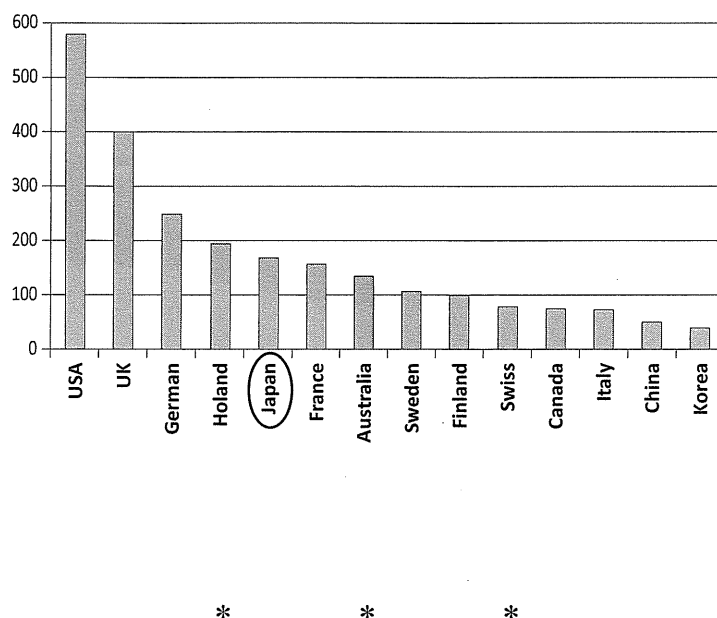
臨床における学術論文数のことがよく言われますが、*Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *British Journal of Clinical Pharmacology*など欧米の一流の臨床薬理誌にpublishされている数を見ますと（Fig. 6）、日本は早期臨床試験、臨床薬理ではかなりの成果を挙げてきています。しかしこれから

アジアが重要視されてきますし、今後日本、韓国、中国がリーダーシップを取ってAsian studyを引っ張っていく必要があります。

今回のシンポジウムでは、日本における早期臨床試験をいかに活性化、促進していくか、ハード

ルがあるならそれは何か、将来目指すべき方向性、現在のアジアの状況、将来どうなるのか、などを中心に、活発なご議論をお願いしたいと思います。

Fig. 6 Number of articles published in *CPT* and *Br J Clin Pharmacol* from 1999 to 2008



2. 早期臨床試験のバイオマーカーを考える

早期臨床試験に有用な biomarker — PET と microdose —

PET and microdose study for early clinical trials in Japan

森本 卓哉*¹

Takuya Morimoto

大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

1. PETの現状

PET (Positron Emission Tomography, 陽電子放射断層撮影法) と microdose study を中心にお話しします。私は前任が放射線医学総合研究所で学んでおりましたので、そこでの画像を用いた薬物動態の研究などを含めて紹介します。

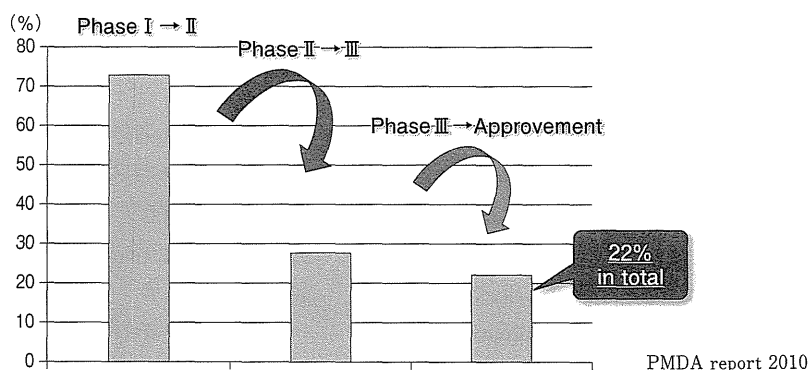
Fig. 1は、最近PMDAからニューズレターで出たものです。第I相試験から第III相試験までの survival ratio を示しています。トータルでは22%でちょうどFDAの報告と同じで、Phase I から上市されるまでの確率は2割程度と言われます。早期に biomarker, target site での薬物動態研究, microdose 試験を使って成功確率を上げる

ことが期待されます。

放射線医学総合研究所で行われた抗うつ薬の適切用量についてPETで治験データを得たことが新聞記事になりました*²。これまで抗うつ薬の評価は test battery や診療科の先生の評価で行われてきましたが、画像を用いた定量的な評価が日本でも始まったわけです。

古代から現代、近世に至るまで、用量反応性を見て医師が豊かな経験に基づいて投与を決めていた時代がありました。血中薬物濃度が測定できるようになり、TDM (Therapeutic Drug Monitoring) の技術も発達し、末梢血液を採取し、経時的、間隔的に薬物濃度を測定し、いろいろなパラメータを算出して、そのデータをもとに投薬設計を行うようになりました。しかしこれだけでは限界が

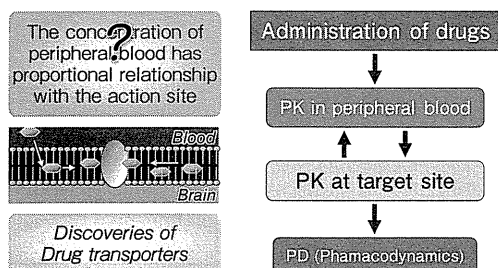
Fig. 1 Survival ratio of clinical development in Japan



*¹ 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター (General Clinical Research Center, Oita University Hospital)

*² 抗うつ薬の適切用量 PETで治験データ 放医研. 読売新聞. 2004 Jul 1.

Fig. 2 The limitation of conventional pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD)



あります。薬物濃度に関しては作用部位を見ることが最も理想的ですが、PETができるまでは生体での観察は難しいとされていました。特にP糖蛋白、薬物トランスポーターなどの発見によって、必ずしも末梢血液の濃度が単純に平衡関係で少し遅れ、そのまま入っていくものではなく、作用部位の動態とは異なる動態を示す場合があることも知られてきました (Fig. 2)。

2. MRIとPETの比較

PETは、特殊なradioisotopeを使って画像を出し、薬物動態の評価を行うものです。具体的にはpositronは崩壊するとき2方向に放射線が飛びます。そこでPETのほかにCT (Computed Tomography) などでもよく使われますが、gantryという大きな輪の中にphotomultiplier、放射線を電気信号に変える装置を貼り付けてあります。そうするとどこで崩壊したのか、位置と強さがわかります。これをコンピューターに再合成するとPETの画像が得られます。大分大学でも医薬品開発に使うPETセンターを作っています。実際にimaging analysisを行うとき、PETは分解能が4mm, 5mmで、ぼやとした曖昧な画像に近くなります。それを補うものとしてMRI (Magnetic Resonance Imaging) は分解能が1mmですので解剖学的には精密な画が得られます。それを合成することでregion of interest (ROI)、関心領域を設定し、

その中で時間放射能曲線を描いていくことでデータを得ています。

たとえば、MRIは分解能が高いわけですが、NASAの東京、関東の写真では地理的に精密な画像が得られますがこれに近いです。PETは機能的な画像、functional imagingです。スペースシャトルから東京の夜景を見るとそこに人の密度や、人の活動性の多いところが光っていることがわかります。PETはこれに近いです。FLBというdopamine D2受容体のligandでは、線条体や視床に集積する、大脳皮質にも集積する、といった密度がわかります。PETの画像は解剖学的にはMRIに劣るのですが、機能的な画像としては優れています。

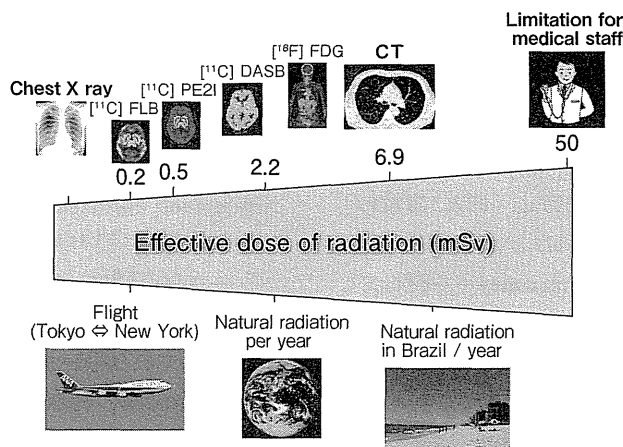
PETは放射能の被曝を心配されるかもしれませんが、CTに比べても被曝量は少ないです (Fig. 3)。自然放射線量、高度1万m、あるいはブラジルとか、中国の岩石が特殊なところは放射能が多いと言われてはいますが、それらと比べても安全に実施できます。

PETは、直接標識する解析方法と間接的に評価する方法があります。今回は間接的に評価をするoccupancyという方法を中心にご説明します。直接標識で薬の動態を見るのはよいのですが、定量性が難しいのです。それを補うものとしてindirect estimationでreceptorやtransporterのoccupancyを調べて、定量的に評価ができる利点があります。

3. Ligandの例

Dopamineに関するligandにはpre-synapseやpost-synapseが関与するものがあり、それを使って統合失調症などの薬の評価ができます。Serotoninの様々なtransporterのligandは抗うつ薬の評価に使えます。Transporterを直接標識して肺への集積、全身の状態がわかるものもあります。間接的な標識の例では、FLBというdopamine D2受容体のアナログのligandを使いまして、risperidone、これもdopamine D2受容体等に結合す

Fig. 3 Radiation exposure



る薬ですが、その投薬の前後で差し引きすることで受容体占有率がわかります。

スウェーデンのKarolinska研究所のLars Farde先生が確立した理論に基づく研究では、受容体の占有率、D2 receptorでいうと65%以上で薬効が発現してきて、80%以上になると錐体外路症状が出やすくなるということです。ちょうどこの間がtherapeutic windowということで最適用量がここから算出できます。Paliperidoneはrisperidoneのlong actingな徐放製剤です。受容体占有率から最適用量を算出することができて、既に上市されています。薬物血中濃度と作用部位のoccupancyから見た半減期が実際には3時間ぐらい違っている例です。Risperidoneは統合失調症薬の標準的な薬ですが、こういう乖離も見られます。血液脳関門とかtransporterが関与するものには作用部位をできるだけ見たほうがよいという例です。Clomipramine, fluvoxamineなどの抗うつ薬の受容体の占有率を出した研究もあります。

AprepitantはNK1 receptorに結合する、最近上市されました制吐薬です。抗癌剤の副作用としての嘔吐、嘔気を改善する薬として上市されるまでの間にPET研究が行われ、受容体のoccupancyのstudyをすることで最適な用量を決定した例です。

ほかにも抗癌剤の効果を見るためには腫瘍を検

出できるligand, FDG (Fluorodeoxyglucose)は従来臨床で広く使われています。最近ではアメリカでも保険で認められたそうですが、FLT (3'-fluoro-3'-deoxythymidine)というnucleosideのアナログを使って腫瘍と炎症がさらによくわかります。残念ながらFDGではアナログなものですから、tumorとinflammationの区別が付きにくい例です。他にもアミノ酸のmethionineなどのligandもさらに検出能が高いものとして使われています。

PETのことを説明してきました。最近ニュースになってまだ論文にはなっていないようですが、プレスリリースがありました。Davunetideという強力な神経保護薬があるということで、カナダの製薬会社が今FDAに申請し、臨床試験を行っているものです。MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) を使いまして、脳内のアミノ酸、N-acetyl aspartateを検出することで改善の効果を見て、POC (Proof of Concept) を得て、pivotal試験、IIa試験に移行したことが書かれていました。放射線医学総合研究所でもMRSをよく使っていたのですが、効果がある薬に関しては体内からアミノ酸のピークを検出し、アミノ酸の量を測って薬効評価を行えたということでは注目すべきものです。


4. Microdose研究

Microdose研究は薬効発現量の1/100, かつ絶対量100 μ g以下の投与を行う試験です (Fig. 4). 特徴は安全性が高いことです. ごく微量なので被験者にほとんど負担を与えません. 同時に複数の化合物の薬物動態を調べることができます. AMS (Accelerator Mass Spectrometry) を使って代謝物を感知することもできます.


Fig. 4 Microdose study

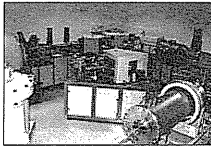
*The drug dosage less than
1/100 of onset PD or 100 μ g*

Most safe trials for subjects
Estimation of 2-5 drugs at once is possible
Detection of metabolites (AMS)



PET
Positron Emission Tomography



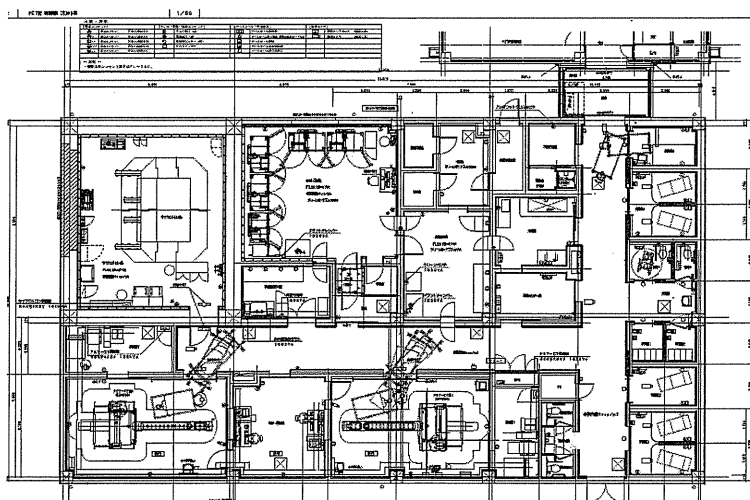


AMS
Accelerator Mass Spectrometry

これは大分大学と摂南大学の山下伸二教授と共同研究で, NEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) の研究事業で行ったものです. 3つのCa拮抗薬を同時にmicrodoseで調べた研究です. 大分大学のClinical Trial UnitでPhase I施設を造りましたがそこで行いました. Nifedipine, diltiazem, nifedipineを合計で100 μ gになるように投与し, 一度に薬物動態のプロフィールを算出できました. 同じ人でも体調によって, あるいは消化管のいろいろな動きによって違ってくると思いますが, 同時にできることはmicrodose試験の利点です. これは内服です. 静注がこういう結果です. 静注はほとんど変わらないのですが, 内服で吸収のされ方が違うということです. 現在結果をまとめていますが, 1つの原因として消化管の吸収の部位差, CYP3A4, P糖蛋白には密度の差が十二指腸や空腸でも違うので, そこを現在検討しています.

大分大学でもPET Center, Advanced Molecular Imaging Centerを造っています. 臨床だけではなく医薬品開発に重きを置いた試験を行うように計画中で, 2011年春以降に竣工する予定です. Fig. 5は見取図です. 放射線科と臨床薬理, 全病院的な協力をいただき9月開設に向け準備中です.

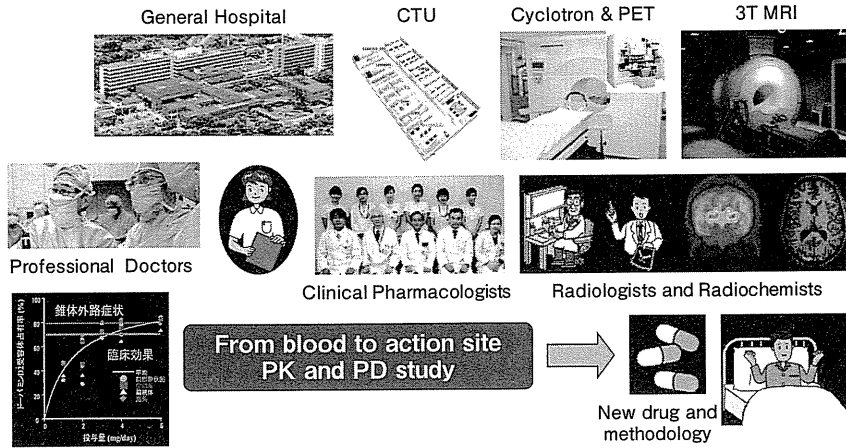
Fig. 5 Oita University Advanced Molecular Imaging Center (PET Center)



まとめますと (Fig. 6), 作用部位を見る PET study, MRS, microdose study は日本の強みを生かした技術, インフラです. これを組み合わせ, 大分大学病院をはじめ, 日本各地で取り組むこと

で作用部位から末梢血液までの臨床薬理試験が可能になり, ひいては早期臨床試験の促進, 推進に大きく貢献するものと考えています.

Fig. 6 PET and microdose study facilitate the development of drugs in Japan



* * *

臨床試験におけるバイオマーカーとサロゲートエンドポイント

Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials

渡邊 裕司

Hiroshi Watanabe

浜松医科大学医学部臨床薬理学講座・臨床薬理内科

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

1. Biomarker と surrogate endpoint

Biomarkerは、生理的なプロセス、あるいは病態生理的なプロセス、治療介入によって得られる反応が測定可能である特性値であると認識されています。Biomarkerは疾患の診断、予後予測、層別化などさまざまな観点から使われ、surrogate endpointとしても使われることはご存じのとおりです。Biomarkerにはクラシカルなbiomarkerとともに最近ではproteomics, metabonomics, transcriptomics, genomicsといったomics, またPET, MRI, 3D-CTを使うimagingの情報も含まれます。

Surrogate endpointとなるbiomarkerはclinical outcomeと強い相関性を持ったものでなければいけません。逆にいうとtrue endpointやclinical outcomeと相関を持っていないbiomarkerもあるということです。

2. 臨床試験の失敗例

臨床試験では、そのときに使用するbiomarker, surrogate endpointが適切なものであるかに、試験の成否がかかってくる場合もあります。Surrogate endpointになり得ないbiomarkerを使った失敗例も多いのではないのでしょうか。例えばHDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol) です。HDL-Cは善玉コレステロールと言われ、その値の高い人ほど虚血性心疾患の率が低いことは疫学的な事実です。ですからこのHDL-Cを高くする

コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬が開発されました。しかし、その先頭を走っていたファイザー社のtorcetrapibは残念ながらレニンアンジオテンシン系の刺激作用もあるということによってnegativeな結果に終わっています。

またLDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) は確固としたsurrogate endpointと考えられますが、実はLDL-Cを下げ、心血管イベントを抑制するというエビデンスが示されるのはスタチンしかありません。ほかの薬ではLDL-Cは下がっても思ったほど虚血性心疾患のイベントは下がらないことも事実です。またamyloid β もアルツハイマー病と相関が高いと言われていますが、amyloid β を減らすような薬はまだそれほど思い通りの結果が得られてはいません。

3. さまざまなbiomarker

いくつかのbiomarkerがある中でcausal biomarkerと言われるものは疾患の直接原因となるものを測る特性指標となり、surrogate endpointとして使用可能なものと考えられます。一方confounding biomarkerもあります。例えば喫煙者の方は肺疾患にかかりやすい。同時に歯にヤニがついていることも多い。この歯のヤニはconfounding biomarkerであり、このbiomarkerを頑張って減らしても、つまり歯のヤニを取っても肺癌が減るということはありません。このようなconfounding biomarkerをsurrogate endpointとして使用し臨床試験を計画すると失敗が生じてしまいます。