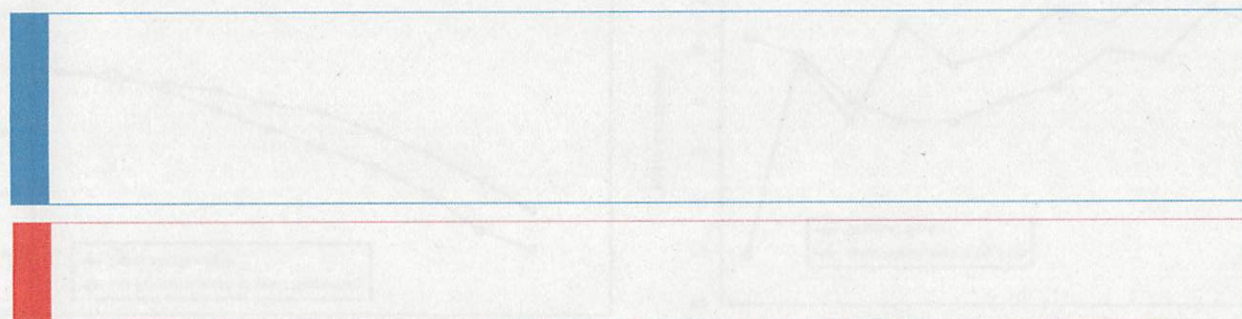


1. 医療開発概論



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
臨床研究・治験推進研究事業
先端医療開発を担う人材養成のための 標準化教育プログラムの策定と実践研究班

本教育コースの背景

- ▶ 背景：近年、アカデミア等の基礎研究成果を臨床応用するトランスレーショナル・リサーチ（TR: Translational Research、あるいは橋渡し研究、探索的医療開発）が注目されている
- ▶ しかし、TR推進を担う人材は不足しており、教育・育成が急務である

Figure 1: 10-Year Trends in Biomedical Research Spending

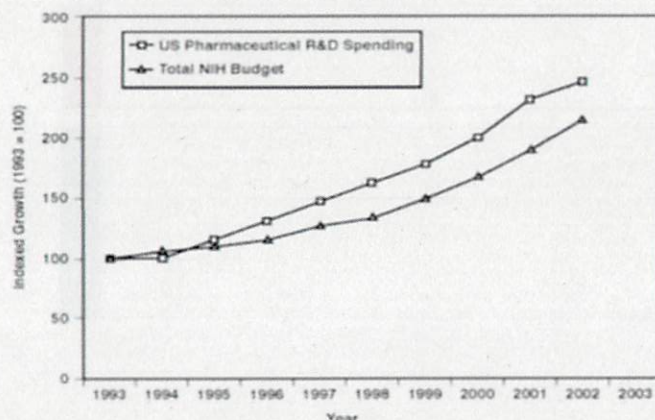
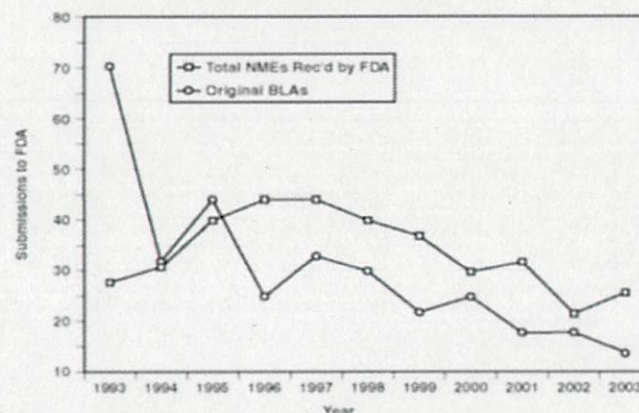


Figure 2: 10-Year Trends in Major Drug and Biological Product Submissions to FDA



▶ Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. U.S. FDA 2014

グラフは米国FDAが発出した「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products.」より引用。米国製薬企業のR&D費用とNIH予算が増えているにもかかわらず、米国FDAで承認された医薬品、生物製剤は減少していることを示している。この資料ではFDAの対応の方針を示すもので、TRIはNIHの分担とされていて、直接的にTRIには言及していない。従来型の開発が行き詰っていたことを示している。

医療開発の状況

- ▶ 「日本製薬工業協会医薬品評価委員会として、アカデミア発の創薬に対する期待を込めて、産学連携に対する産業側の考え方や状況について紹介する
 - ・・・産業側は、自社シーズ主体に創薬研究を行い製品を作り出すという、いわゆる「自前主義」のビジネスモデルは既に断念し、後述するようにオープンイノベーションの旗印の下、アカデミアを含め広く外部に創薬シーズを求めるべく産学連携を進めている」

▶ 稲垣治 アカデミア発の創薬への期待 YAKUGAKU ZASSHI 133:213, 2013

国内においても製薬企業の開発が行き詰まりをみせ、アカデミアに創薬シーズを求める状況を示している。
このようにアカデミアに創薬シーズが求められ、それゆえ開発環境を整える必要があることを示す資料で代替が可能

1. 医療開発概論 医療開発

I 医療開発



医療開発の方法

- ① 経験則に基づく開発
- ② 臨床・症例の経験を基に
- ③ 物質探求
- ④ トランスレーショナル・リサーチ



① 経験則に基づく開発

▶ ジゴキシン

ジギタリス（キツネノテブクロ）の強心作用から発見

▶ ペニシリン

細菌培養中にカビがコンタミネーションしたが、カビの周囲には細菌の発育を認めず

従来の医薬品有効成分発見の契機を示す。
ここは代表的な医薬品が、経験あるいは偶然にて発見されたことを示している。

② 臨床・症例の経験を基に

- ▶ 閉塞性肥大型心筋症の治療に、プロプラノールを用いたところ血管腫がほぼ消失した



▶ N Engl J Med 358: 2649-2651, 2008

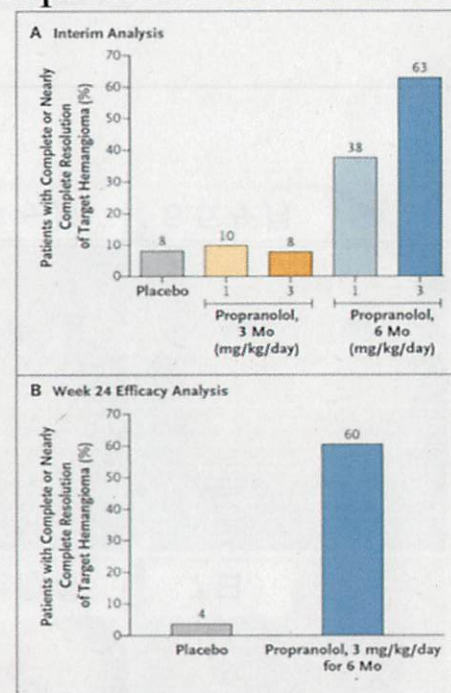
偶然ではあるが薬剤の他の有効性について臨床経験から導かれたことを示している。
ドラッグ・リポジショニングの例にも使用できる。

② 臨床・症例の経験を基に

A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma

プラセボ群含む5群間で至適用法用量設定
1mg or 3mg/Kg/day, 3ヵ月 or 6ヵ月投与、
Endpoint：血管腫の完全消失、またはほぼ完全な消失有効性評価：第3者による盲検下写真判定

結果：3mg/Kg/day, 6ヵ月投与



▶ N Engl J Med 372: 746, 2015

前のスライドの例であるが、臨床からの発見を臨床試験で確認した例として示している。
論文を参照したうえで解説すると、試験デザインについて説明しやすく、また試験結果をどのように臨床で用いるかの例示としても利用できる。

③ 物質探求

大村智 博士 イベクメクチン開発

- ▶ 微生物が産生する有機化合物の探索技術を用い、新しい抗生物質の探索研究をしていた
- ▶ 米国留学中に製薬企業と共同研究の契約締結：大村博士が菌と新規物質を送り、製薬企業が新規物質のその後の開発担当
- ▶ 帰国後多くの新規物質を製薬企業に送ったがその中にゴルフ場の土から分離した新たな菌種*Streptomyces avermectinius*と新規化合物Avermectinがあった
- ▶ 製薬企業はAvermectinに抗寄生虫活性のあることを発見、更に毒性の低いIvermectin（イベルメクチン）を合成、家畜用動物薬として開発し1981年発売



従来の製薬シーズ探求の手法として天然物の収集とそこからの化合物探求があった。

ノーベル賞の受賞に至った例として示している。

このほか、遠藤博士のスタチン、タクロリムスの放線菌からの開発が示しやすい。

TRとの対比で示しており、NCIでは天然物の収集と化合物探求は継続しており完全に廃れたわけではない。

④ 基礎研究を元にした開発 (トランスレーショナル・リサーチ)

▶ 基礎研究を元にした臨床開発

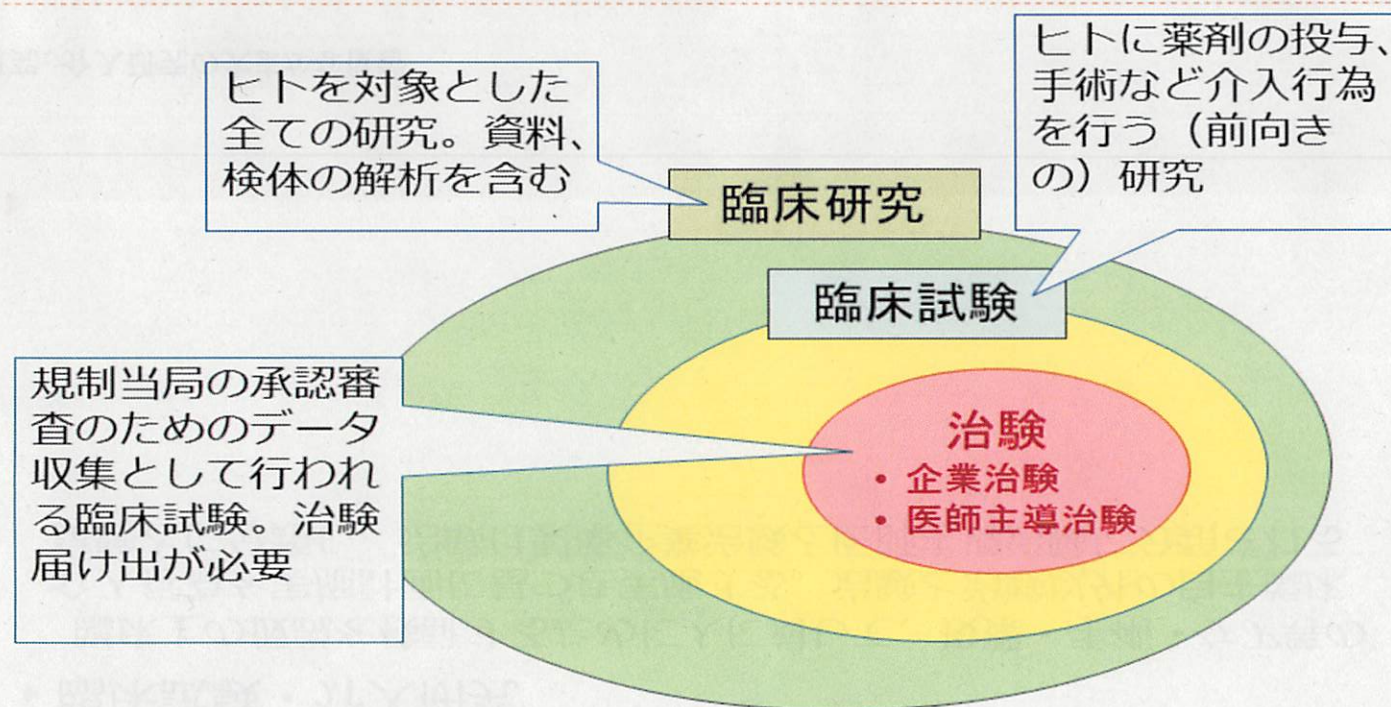
▶ 様々な手法

- ✓ 分子標的療法
 - ・ 抗体療法
 - ・ 化合物
 - ・ 核酸療法
- ✓ 再生・細胞療法
- ✓ ウイルス療法
- ✓ 遺伝子治療等



TRの簡単な概念と、臨床応用のために低分子化合物だけではなく多彩な実現手法が存在していることを示す。

基礎研究と臨床試験



TRであっても臨床試験としての開発が求められる。
そのため、用語の復習

臨床研究の分類

▶ 観察研究・非介入研究

人由来検体（血液、DNA等）、臨床情報を用いた研究。

基礎的な研究で有り、既存の試料等に基づくため研究者を変えても再現性があるはず

▶ 臨床試験・介入研究

臨床上の仮説を検証するために人に対して、投薬・手術・ケア等の介入行為を実施計画に基づき実施する。治験と治験以外の自主臨床試験とに分類し、治験は製薬企業治験と医師主導治験に分類される

観察研究、介入研究の大まかな復習

基礎研究の基本

- ▶ 研究計画以前に必ず守らなければならないことは、研究の再現性を保証すること
- ▶ Materials & Methods :
 - 純粋なデータであり、他の研究者と共有可
 - ▶ 試薬（製造元、調整法、調整日、保存、温度、遮光等）
 - ▶ 機器類（製造元、型番号、精度管理、温度管理など）
 - ▶ 細胞（培養条件、保存条件、培養液、保存用培養液、保存期間、生存率、ウイルス感染など）
 - ▶ 記録の重要性 ⇒ 特許取得・保持・係争に重要

基礎研究において求められる基本事項を例示。

研究不正防止、再現性の確保の観点から、全研究に求められるが、知財や臨床開発を念頭において場合には特に注意が必要。

基礎研究であっても、適切な記録が必要であり、また、論文化の際のMaterials&Methodsの趣旨を示している。

臨床試験の基本

- ▶ 研究対象：不均一、年齢、性別、環境因子、生活習慣、食習慣、病気の進行度、家族歴、既往歴、合併症、併用薬
- ▶ 不均一性を一般化するため統計解析が必要
- ▶ データの質を担保するべくGCP (Good Clinical Practice) を始めとする法規等を遵守する
- ▶ 適切な研究方法を選択する
 - ▶ 患者数、試験デザイン、研究期間、参加施設・体制
 - ▶ 研究方法によりエビデンスのレベルがほぼ決まる
- ▶ 研究体制
 - ▶ 研究体制整備とプロジェクトマネジメントが必要
 - ▶ データマネジメント、モニタリング等による質の確保が必要

臨床試験における全般的な注意事項を示している。
内容・項目はより詳細に記載することも考慮する。

臨床試験の基本：医師の役割

- ▶ 治験の目的を明確にする（研究仮説を立てる）
 - ▶ 例えば、新薬Aは標準治療薬Bより有効性及び安全性で優る
 - ▶ 主要評価（Primary endpoint）と副次評価（Secondary endpoint）
- ▶ 被験者のリスクを予想し、十分な対策を準備する
 - ▶ 組入れ基準、除外基準、中止基準
 - ▶ 併用許容薬、併用禁止薬
 - ▶ 試験デザイン：可能な限り少ない症例・短期間で仮説を証明する
 - ▶ Non-respondersを予め除外（標的分子のmutationなど）する
- ▶ 有効性評価方法の選択と評価のバラツキを減らす努力
 - ▶ 主観的評価より客観的評価
 - ▶ より感受性の高い評価指標（新たなバイオマーカーなど）
 - ▶ True endpointとSurrogate endpoint
- ▶ 有害事象の評価と報告書作成
- ▶ 信頼できる統計専門家を味方につける

臨床試験準備の際の医師の一般的な注意事項をしめす。
TRに特化しているわけではない。

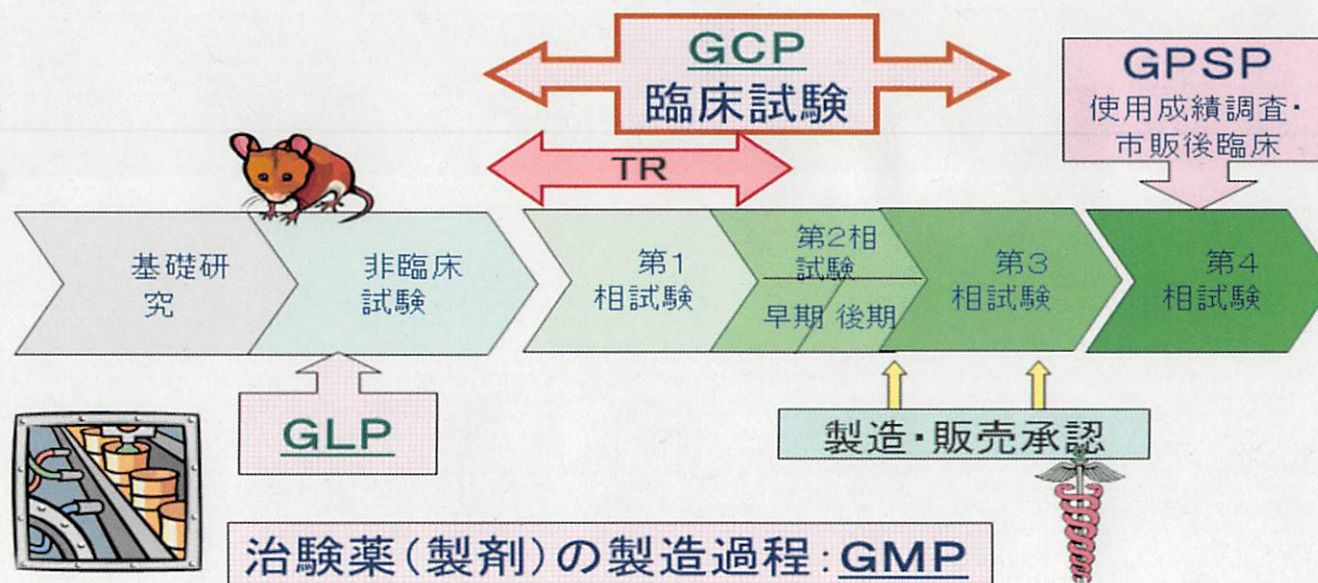
臨床試験の留意点

- ▶ 研究対象が人間である
 - ▶ 倫理性 → ヘルシンキ宣言（被験者の安全確保、人権・個人情報保護、自由意思による同意、健康被害への補償、医療上の決定の責任は常に医師）
 - ▶ 科学性：研究対象が不均一 → 生物統計学の必要性
 - ▶ 倫理的・科学的妥当性、COI (Conflict of Interest)の審査
- ▶ 多くの施設・部門・人が関与する → QC (Quality control)の必要性
 - ▶ 言葉の定義・単位・評価・方法等の標準化と共有化
 - ▶ 年月日の表記、略語、身長、体重、血圧測定、血糖値、
 - ▶ 各施設での院内測定か中央測定施設での一括測定か
 - ▶ 有効性・安全性評価は誰がする → 患者自己評価、主治医判定、第3者評価委員会
 - ▶ プロトコル（試験実施計画書）の重要性
 - ▶ 試験薬剤（治験薬）の管理・取扱い
 - ▶ 試験計画書通りに実施されるとは限らない → モニタリングの必要性
 - ▶ 副作用と有害事象の違い、有害事象の取り扱い
 - ▶ データ入力の問題点 → データマネジメントの必要性
 - ▶ 無知、錯誤、改竄、隠蔽、捏造
- ▶ 記録の保存と監査 → Traceability & QA (Quality Assurance)

前のスライドと同様

前のスライドは準備段階での注意事項がメインだったが、ここでは倫理性とQCについて主に言及している。

臨床試験の流れ



* GQP、GVP (GMP関連省令)、GCP: 医薬品臨床試験実施の基準

TRの概念はさまざまだが、臨床試験においては初期試験を指すことが多い。
 また、開発型のTRでは、GCPの段階の企業治験とはことなり、基礎研究から始まる非臨床試験の段階、あるいは製造も考慮する必要があることを示している。
 GxPsと関連させて、TRと企業治験の差を説明できるようにこのスライドは示している。

1. 医療開発概論 医療開発の手法

Ⅱ 医療開発の手法



天然化合物の探求と製剤化

- ▶ 天然由来化合物そのものを医薬品化する
⇒ 天然化合物は多様性に富む
例：ペニシリン等の抗生剤、タクロリムス(FK506)
- ▶ 天然物由来化合物を改変し医薬品とする
パクリタキセル（側鎖を付加し大量合成可能に）
アスピリン（ヤナギ由来物質を体内での活性化物質に）
- ▶ 天然物の標的タンパク質を解析し、化合物を合成して医薬品とする



記述の天然物の探求に加え、薬学的に化合物の最適化、標的からの化合物探求を提示している。
また、化合物での開発ステージを最下段で示している。
薬学部出身では学部教育で習得するが、医学部教育においてはほとんど扱われていない。

物質スクリーニング

- ▶ 標的とする分子の制御を低分子化合物で行う場合に、その活性を有する化合物を化合物ライブラリーから見つけ出す
- ▶ 企業、アカデミアが化合物ライブラリーを保有し、創薬に役立てている
- ▶ 化合物の確保だけではなく、評価するアッセイ系を確立し、適切な検討が必要
- ▶ 化合物の最適化も当初から想定しておく

スクリーニングの概念を簡潔に示している。

薬学部出身以外は、特定のシグナルを念頭においた場合、化学物スクリーニングを行えば創薬が簡単に実施できると思
い込んでいることに注意

化合物の最適化

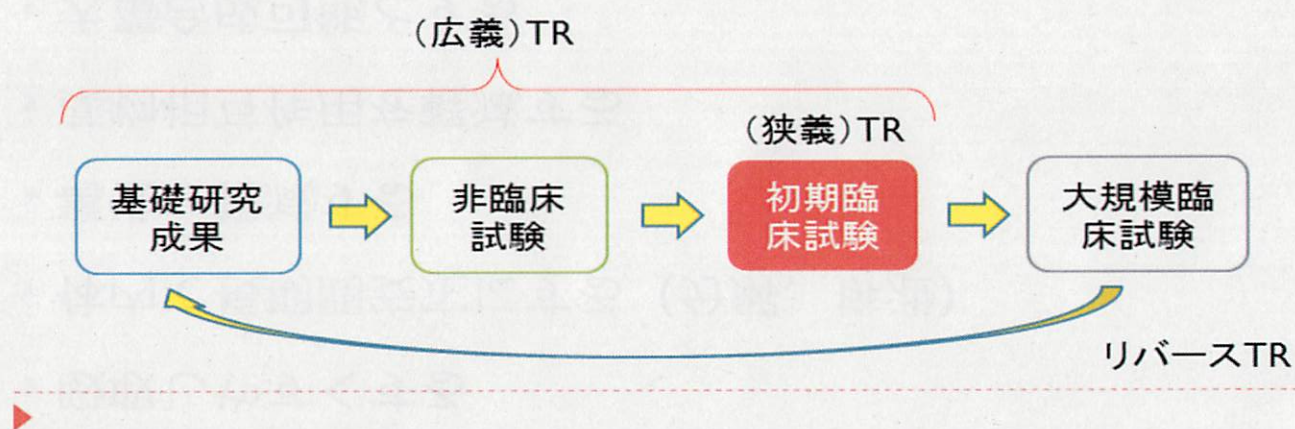
- ▶ 活性を最大にする
 - ▶ 体内での活性化物質にする
 - ▶ 吸収しやすくする
 - ▶ 体内で長期間安定にする（分解、排泄）
 - ▶ 毒性を軽減する
 - ▶ 薬物相互作用を軽減する
 - ▶ 大量合成可能とする
-



「化合物最適化」の目的、意義を示している。

トランスレーショナル・リサーチ：TR

- ▶ 医学・薬学・医工学などの基礎研究の成果（シーズ）を臨床応用すること
- ▶ 初期試験を指す場合と、非臨床試験段階からを含める場合等、多様な概念で用いられる
- ▶ 臨床応用した後に、有効性・安全性についてゲノム情報等に基づいて検討することはリバースTRと呼ばれる



TRの概念をしめす。

実際に統一された定義はないため、どの程度の範囲まで含むことがあるのか、コアとなる考え方は何かを例示しながら解説したい。

リバースTRはゲノム解析と組み合わせ説明し、また、「TR」としても表記されることがある。

TRの実例

- ▶ がん細胞と正常細胞の違いに注目
 - CD20：リツキシマブ
 - Her-2：トラスツマブ
- ▶ がん細胞の増殖メカニズムに注目
 - 血管新生因子：ベバシズマブ
 - ドライバー遺伝子異常：クリゾチニブ
- ▶ 再生医療：ハートシート
- ▶ 遺伝子組換えウイルス療法：
遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス



実際例を示しながら、その開発経緯を説明するとTRの進め方が理解しやすい。
これらは代表例であり、論文、雑誌等で検索しやすいものを例示している。

1. 医療開発概論 医療開発の最近の情勢

Ⅲ 医療開発の最近の情勢



TRによる開発への移行

- ▶ 経験則による薬効を有する生物等の探求
- ▶ 上記からの有効性を有する化合物の解析
- ▶ 化合物のスクリーニングによる解析



- ▶ 病態生理・病因等の基礎研究を基にした開発
- ▶ 医薬品開発を可能にするブレイクスルー技術の開発



従来型の開発から、TRに開発が移行してきていることの説明。

特にシーズとしての開発だけではなく、開発を可能にしたブレイクスルー技術が伴っていることを示したい。

ヒト化抗体、細胞調製方法、DDSの改良、遺伝子操作、立体構造解析の容易化等が代表的である。

パラダイムシフトとオープンイノベーション

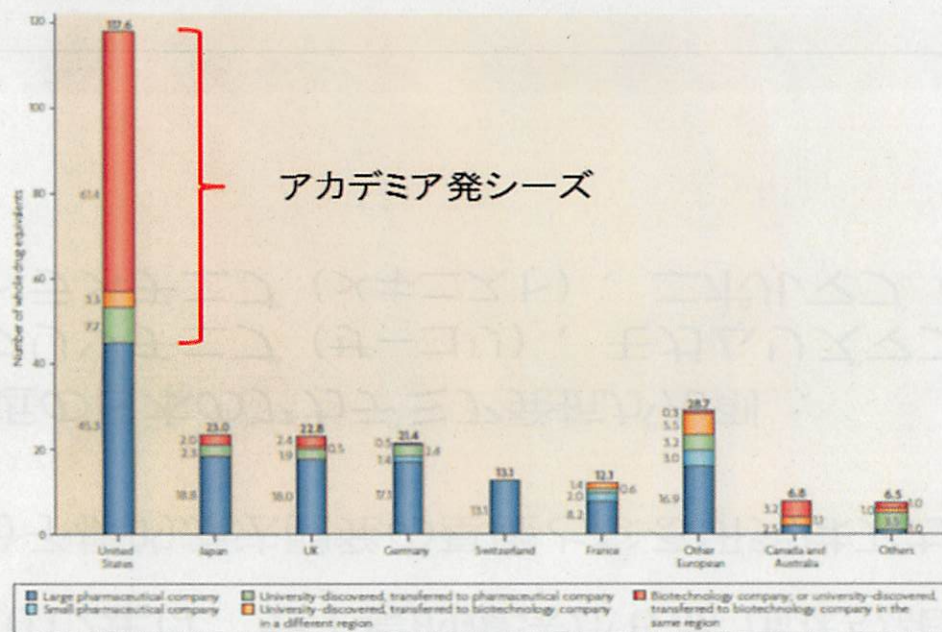
- ▶ パラダイムシフト：ある時代や領域において当然と考えられていた概念が劇的に変化すること
- ▶ 医薬品開発のパラダイムシフト：アカデミアとのオープンイノベーション

クローズドイノベーション	オープンイノベーション
自社の優秀な人材が自社のために働く。 R&Dから利潤を得るためには自分たちでシーズを見つけ、開発し、市販しなくてはならない。	企業内外の優秀な人材と働く。 外部とのR&Dは著しい価値をもたらす。その場合、内部のR&Dはその価値の一定の権利を有していることを主張するのに必要。
シーズを発見したら、最初に市販化する。 最初に市販化した企業が勝利を得る。	シーズを発見しなくても利潤を得ることができる。 最初に市販化するよりも、よりよいビジネスモデルを構築するほうが利益を得ることができる。
最も優れたアイデアを考えついた企業が勝つ。 他企業が自社の知財権を使用できないように管理する。	内外のアイデアを最も活用できた企業が勝つ。 他企業が自社の知財を利用することで利益を得る。自社のビジネスモデルに役立つなら何時でも他社の知財を購入する。

TRの背景を説明するのに用いられる「パラダイムシフト」、「オープンイノベーション」の説明。

医薬品開発におけるアカデミアの役割

▶ 米国FDAにおける承認医薬品に占めるアカデミア発シーズ



▶ Nature Review Drug Dis 9:867-882, 2010

米国FDA承認医薬品に占めるアカデミア発の割合の例示。

頻回に引用される図であり、図の各色の意味を説明するためにも論文に精通しておきたい。

日本の状況も説明したいが、日本の場合、過去にはアカデミアでの特許取得が盛んではなく、実際にはアカデミア発のものが多く存在することも触れたい。

アカデミアの開発

医薬品世界売り上げトップ10

- ▶ 2002年は、トップ10にエリスロポイエチン製剤が入るのみ
- ▶ 2012年は、分子標的療法が6品（抗体5品目、化合物1品目）
- ▶ 分子標的療法開発の基礎となる研究はアカデミア発が主

最近の日本のアカデミア発抗がん剤

- ▶ クリゾチニブ（ザーコリ）、モガムリズマブ（ポテリジオ）、トラメチニブ（メキニスト）、ニボルマブ（オプジーボ）

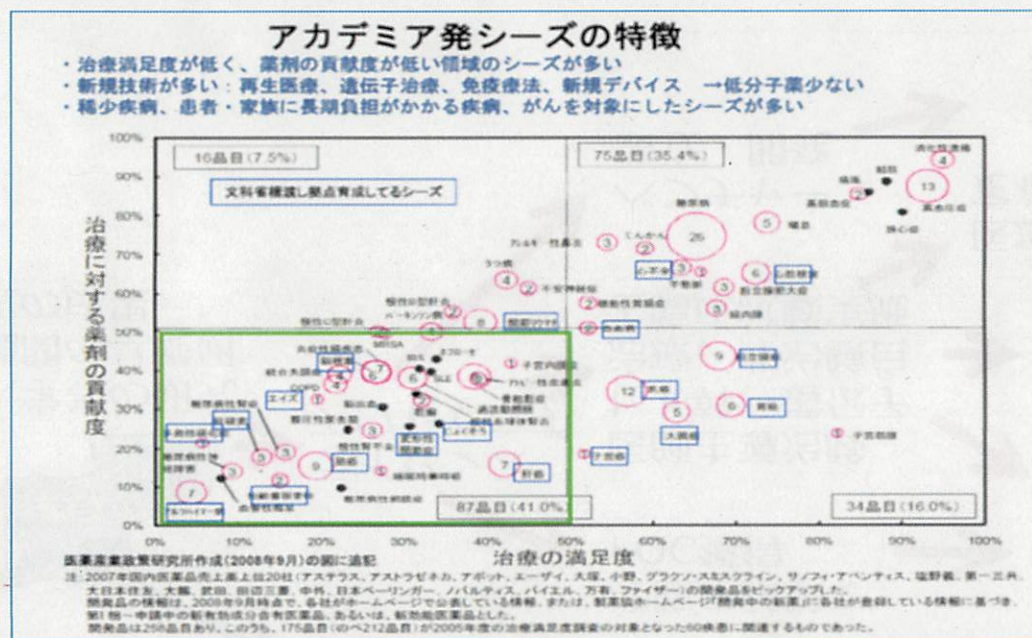
世界の医薬品売上トップ10はよく示されるデータである。

2000年初頭くらいのデータと最近のデータを比較すると、分子標的薬等TRによる開発商品が主体となっていることを示すことができる。

また、国内アカデミア発を例示するとTR開発の理解がしやすい。また、オプジーボのようにトップ10入りが近い予想を示すことによりインパクトを示すことができる。

アカデミア発シーズの特徴

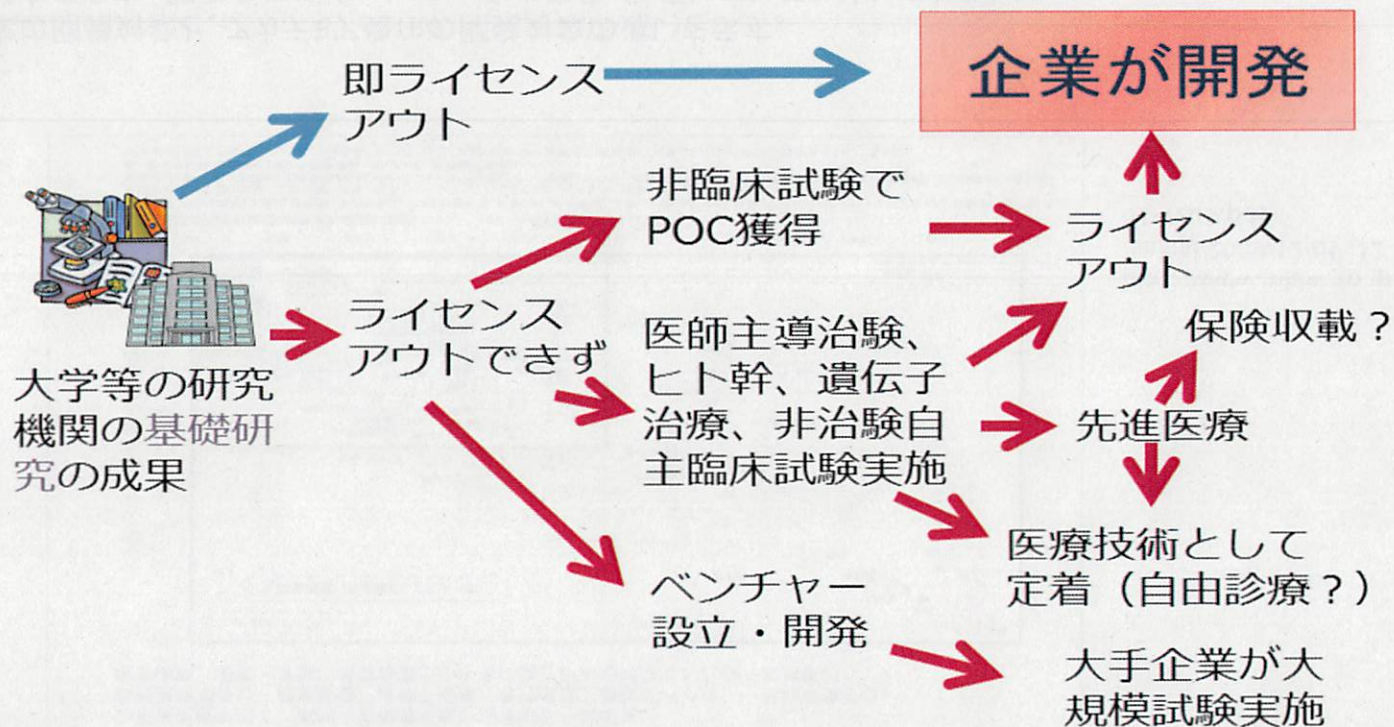
- ▶ 稀少疾患、難治性疾患が多い
- ▶ 新規技術に基づくものが多い
- ▶ 治療満足度が低く、薬剤の貢献が低い領域が多い



<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/12/dl/s12-01-4e03.pdf>

製薬企業の開発対象と、アカデミア発TRの開発対象の違いを示す。
市場規模の考え方、開発のモチベーション、希少疾患・難病についても触れておきたい

国内アカデミア発シーズの出口



開発方針は多岐にわたっており、decision-makingの機会もいくつか存在することを示す。
出口戦略とはなにか、実用化するための方策はどのようなものがあるのか、わが国独自の制度は何か、も触れたい。

海外のTR開発状況

米国NIH (National Institute of Health)

- ▶ 米国における医学研究の予算分配、病院を有する研究機関、国家研究方策を具現化
- ▶ 抗がん剤候補化合物の収集：140,000種の化合物、50,000種の植物、10,000種の海洋植物
- ▶ 物質スクリーニング：抗がん剤のスクリーニング(60-cell line screening system) 試験物の製造
- ▶ 薬効試験、毒性試験：IND filingに必要な試験は実施可能
- ▶ 投与薬の製造：RAID (Rapid Access to Investigation Development)にてGMP基準で低分子化合物から抗体まで調製し、臨床試験に提供。このプログラムも製造に関するライセンス等を有しており、抗体等はクロス・ライセンス等で製造可能

TRの開発支援整備は海外が先行してきており、米国を例に示している。
国家戦略として、方針、予算、研究をNIHを中心に進めており、シーズ、非臨床試験、製造(被験物製造)もカバーしていることを示している。

海外のTR開発状況

▶ ARO (Academic Research Organization)

アカデミアが企業治験あるいは外部資金による臨床試験の準備から実施までに必要な人員、組織、設備を整備

例：米国デューク大学は1,000人以上のスタッフをそろえ、International studyまでマネジメントする

▶ Investigational New Drug Application (IND)

米国における治験制度：承認申請を目指す企業向けcommercial INDと、アカデミアのエビデンス構築を目指すsponsor-investigator INDに分かれる

治験前のpre-IND meetingにより相談、細胞・再生療法等の生物製剤ではpre-pre IND meetingを実施



1. 医療開発概論

IV 医療開発に必要な基盤

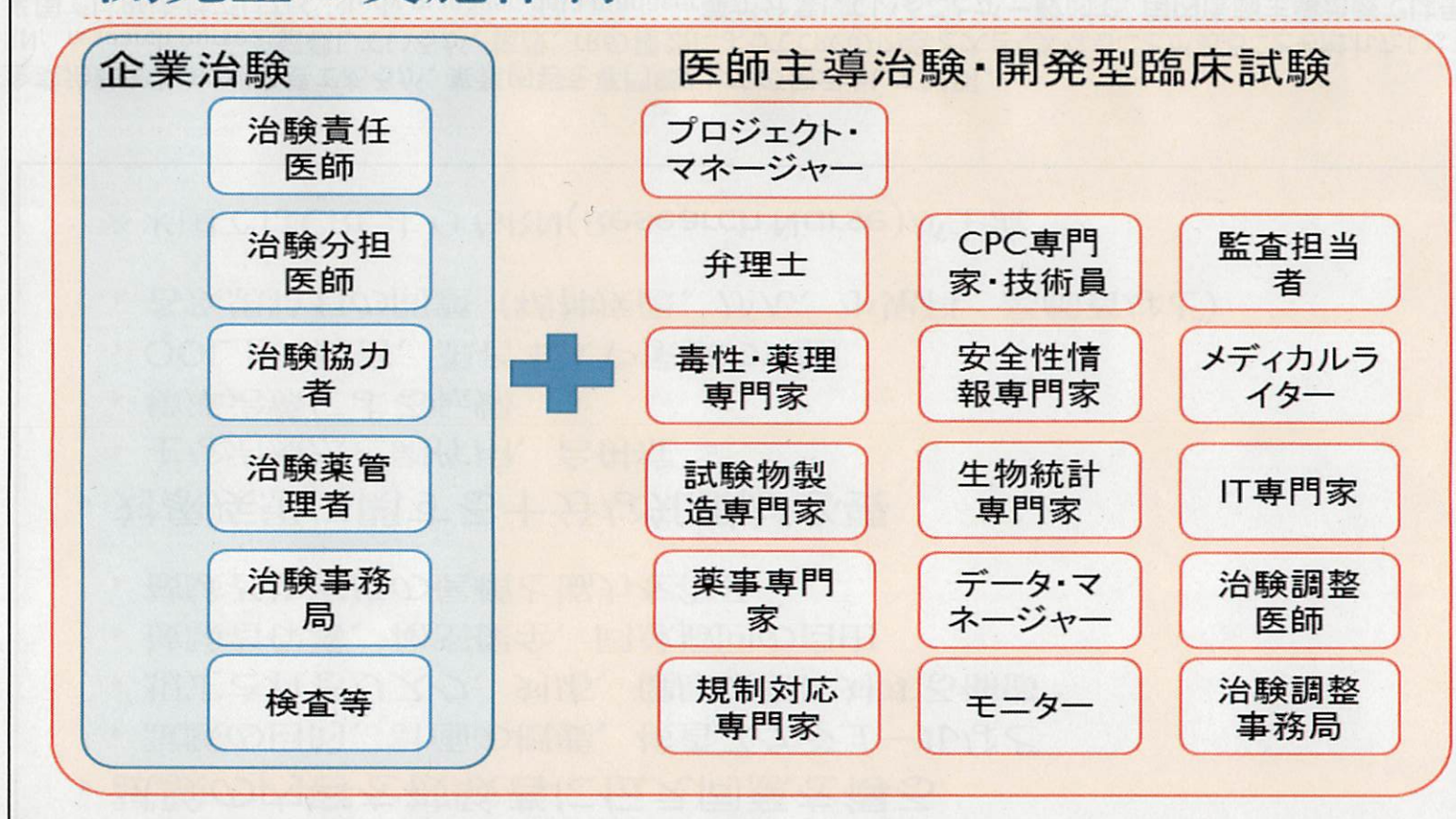


開発型は実施項目が多い



企業治験と異なり、開発段階から多くの留意事項が存在することを示す。
支援体制・実施体制と関連付けて説明することもできる。
プロジェクト・マネジメントの必要性についてもふれておきたい。

開発型の実施体制



前のスライドと関連し、TRでは多くの留意点を実行するために多くの専門職が必要であることを企業治験との対比で示す。

臨床研究コーディネーター (CRC)

- ▶ 説明・同意文書、実施計画書を熟読・理解し、責任医師・分担医師の業務を支援する
- ▶ 試験の内容を被験者に伝え同意を得る
 - ▶ 試験の目的、計画の概要、検査スケジュールなど
 - ▶ 想定されるリスク、対応、健康被害に対する補償
 - ▶ 被験者保護、秘密保全、同意撤回の自由
 - ▶ 被験者や家族の信頼と協力を得る
- ▶ 対象疾患に関する十分な知識が必要
 - ▶ 主な治療法と副作用、合併症
 - ▶ 標準治療による転帰
 - ▶ QOL上の障害、患者本人や家族の負担
 - ▶ 各疾患特有の問題（精神疾患、がん、小児科、高齢者など）

※米国ではCRCよりもRN(Research Nurse)が主流

企業治験でもCRCが必要であるが、業務内容を専門職としての例示として説明。

RN: research nurseを記載しているが、施設、TRの種類によってCRCの内容と大きく異なることがあることも触れたい。

米国ではRNだけではなく、study manager, data manager等が分業していることが一般的で、国内医師主導治験では手順書の作成の準備にも携わることが多い。

TRIにおけるCRCの機関における役割を明示したい。

プロジェクト・マネジメント

- ▶ TRにおいては、知財確保、非臨床試験の設定と実施、規制対応、製造、臨床試験の準備と実施等、専門性を有する業務が多く存在
- ▶ 適切な時期に適切に行うために、実施組織担当者の調整、タイムマネジメント、予算管理、出口を見据えた開発戦略の策定が必要
- ▶ 上記を実施するプロジェクト・マネージャーが研究者以外に必要
- ▶ 製薬企業においては各開発品目に割り当てられているが、アカデミア開発でも必要

プロジェクト・マネジメントの必要性・概略を説明。

TR関係者・企業出身者以外は知らない分野

企業における考え方と、それをモディファイしたアカデミアの応用についてもふれたい。

1. 医療開発概論

V 医療開発に必要な設備



実施体制：設備・機器

▶ 基礎研究実施のための機器・設備

ゲノム解析装置

細胞・動物実験施設

▶ 製造のための機器・設備

細胞調製施設 (Cell Processing Center: CPC)

遺伝子治療用ベクター・遺伝子組換えウイルス製造施設

品質チェックの機器・施設 (無菌性、エンドトキシン、ウイルス)

▶ 臨床試験実施のための機器・設備

データマネジメントシステム

EDC (Electronic Data Capture)

検体測定機器

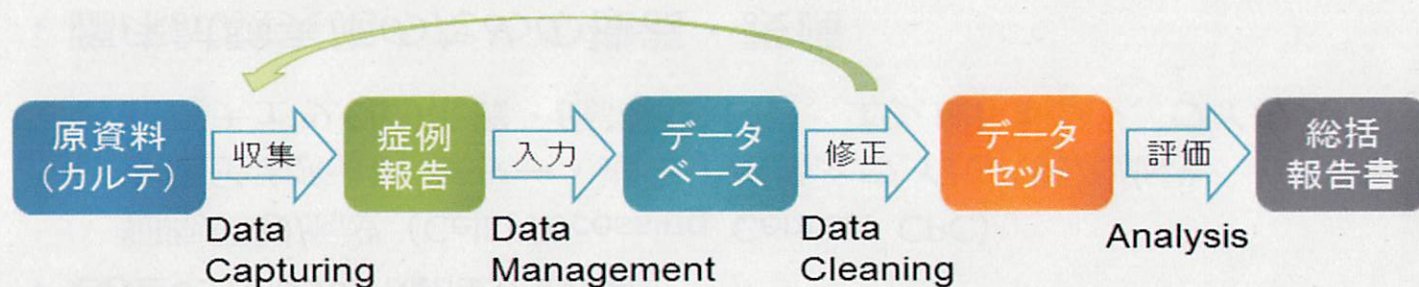


開発全体を考慮するうえで必要な設備・機器をしめす。

支援組織の在り方と関連しての説明、あるいはTRでどのように使用するのか、についても触れたい。

情報システム

- ▶ データマネジメントの必要性：人間はミスをするので、実施計画書に沿って治験が実施されているかどうかチェックする仕組みが必要
→チェックのためには人間の経験と勘に頼るのでは無く電子化が有用
- ▶ 情報の電子化と利用
 - EDC (Electronic Data Capturing) による紙媒体から電子媒体が進む
 - ビジュアル・チェック、ロジカル・チェック等が可能に
 - ミスの発見と修正から、ミス・ねつ造・改ざんの防止へ



情報システムの活用は、不可欠になっているがその理由と現状を説明したい。

GCPにおける電子化

第26条の12 ガイダンス

- ▶ 本条の「記録」には、磁気媒体等に記録されたデータを含むこと。データを適切に保存するためには、セキュリティシステムの保持、データのバックアップの実施等が必要であること。
- ▶ 自ら治験を実施する者は、データの処理に電子データ処理システム（遠隔操作電子データシステムを含む。）を用いる場合には、次の事項を実施すること。
 - （1）電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること（すなわちバリデーションされること。）。
 - （2）当該システムを使用するための手順書を整備すること。
 - （3）当該システムが、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる（すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る）ようにデザインされていることを保証すること。
 - （4）データのセキュリティ・システムを保持すること。
 - （5）データのバックアップを適切に行うこと。
 - （6）データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理すること。
 - （7）盲検化が行われている場合には、盲検性が保持されるようにすること。

GCPにおける義務であること、しかし具体的方法にまで踏み込んではおらず実際にはどのように対応しているかの例示、を含めて説明したい。

情報システム

世界的な標準化の動き

- 申請データの標準化 ICH
- 電子申請様式の標準化 CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)
- 医療情報交換の標準化 HL7
- 医用画像通信の標準化 DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)

電子申請

PMDA承認申請

倫理審査委員会申請

次世代審査・相談体制について(申請時電子データ提出)

近年の医薬品開発においては、Modeling & Simulation(MS)利用等、開発の意思決定において、データに基づく定量的な情報の積極的な利用が進められています。一方、本邦では、健康医療戦略(平成25年6月14日の閣議決定)、「厚生労働省・関係大臣会合」において、「PMDA 自ら積極的にデータ等を活用し、新薬の研究を速く、審査・相談において、より合理的で効率的な評価・判断プロセスの構築を進める」と述べられており、承認申請データを一層迅速に承認審査や相談の質の向上に活用されることを目指しています。

そこで、PMDAでは、医薬品承認申請時に提出されるデータを電子的に集約し、先進的な手法により解析等を行い、その情報を活用するための具体的な検討(次世代審査・相談体制)を行っています。PMDA自ら先進的な手法による解析等を行うことにより、審査・相談が可能となり、薬物の質が向上するだけでなく、承認申請時における企業負担軽減にもつながると考えられます。また、データが電子的に集約されることで、Modeling & Simulation等の品質情報的な検討も可能となり、新薬のイノベーションの促進が促進され、医薬品開発の成功向上にもつながると期待されることです。

データ提出・利用のイメージ



➢ <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>

世界的な標準化の動きを説明する。

TRIにおいてもCDISCの説明は概略だけでも必要。

ただし、進展が早いので最新の情報を入手したうえで説明したい。

情報システム

論文、ゲノム情報等医療開発に必要な情報は膨大になり、収集・解析・考察をどのように行うのが課題

▶ ビッグ・データ

- ▶ ホールゲノム解析、オミックス解析、電子カルテ、レセプト等の医療情報からなる医療ビッグデータは、新たな治療法、診断法、予防法開発に応用されている
- ▶ 質が高いデータをより早く、より多く集積することが必要→早期試験段階からの情報収集が求められ始めている

▶ AI応用（Watson等）

- ▶ 膨大なデータを処理し、学習能力が期待できる
→ビッグ・データの活用に有用
- ▶ 候補化合物の選定、適切な論文あるいは論文に記載された治療法・診断方法の選択、被験者の選択

ビッグ・データの活用、AI応用も急速に進歩している。
最新のトピックスを入手して説明したい。

1. 医療開発概論

VI 開発体制



国の支援制度

日本医療研究開発機構（AMED）

- ▶ 医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施や助成等を行う
- ▶ 役割：医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関として、これまで文部科学省・厚生労働省・経済産業省に計上されてきた医療分野の研究開発に関する予算を集約し、基礎段階から実用化まで一貫した研究のマネジメントを行います。また、知的財産に関する専門家、臨床研究や治験をサポートする専門スタッフなどの専門人材による研究の支援を行います。研究費申請の窓口や手続きは一本化し、ワンストップサービス化します。こうした支援を通して、基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進及び環境の整備をおこなうことにより、世界最高水準の医療・サービスの実現や健康長寿社会の形成を目指します。
- ▶ 研究不正の防止 http://www.amed.go.jp/kenkyu_kousei/

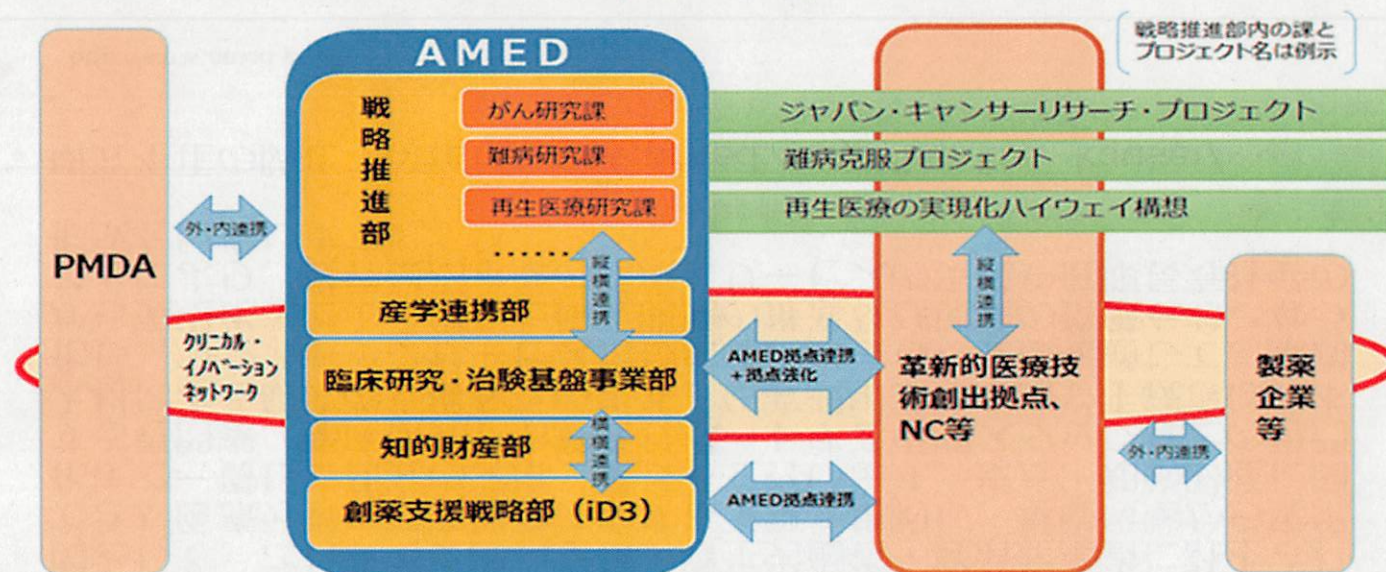
▶ <http://www.amed.go.jp/>

国内開発におけるAMEDの説明

体制、支援内容が変化しているので最新の情報を入手したうえで、役割をTRIに関連して説明したい。

AMED

AMEDによる橋渡し研究、臨床研究・治験の推進について
(イメージ図)



▶ <http://www.amed.go.jp/program/list/05/>

AMEDの組織再編成もなされることに注意

公的研究費

- ▶ AMED
 - 公募情報
http://www.amed.go.jp/koubo/koubo_koubolist.html
 - 研究費の運用について
http://www.amed.go.jp/program/kenkyu_unyo.html
- ▶ 科研費 科学研究費補助事業（日本学術振興会）
<https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/>
- ▶ JST 国立研究開発法人科学技術振興機構
<https://www.jst.go.jp/>
- ▶ 研究機関における公的研究費の管理・監査 文部科学省
http://www.mext.go.jp/a_menu/kansa/08122501.htm



TRに欠かせない公的研究の概要

各研究費の性格、研究費の適正使用が求められていること、についても触れたい

海外機関からの情報入手

- ▶ 米国FDA :
 - 製造、非臨床試験、治験等に関するガイダンス (各センターから)
 - 添付文書、審査報告書 (Drugs@FDA)
 - Advisory Committeeの開催案内、資料、議事録
(<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/default.htm>)
- ▶ 米国NIH
 - NIH Clinical Research Trials and You
(<https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you>)
 - NIH 米国医療開発概要 (<https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do>)
 - NCATS (National Center for Advancing Translational Research):
<https://ncats.nih.gov/>
 - 有害事象評価 (CTCAE)、がん治療画像評価(RECIST)等のガイドライン
<https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/default.htm>

TRにおいて情報入手は不可欠であるが、どのような情報が具体的ににゅうしゅできるのかをスクリーンショットあるいは例示によって示したい。

海外機関からの情報入手

- ▶ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 米国のがん治療ガイドライン

(<https://www.nccn.org> / 日本語訳<https://www.tri-kobe.org/nccn/>)

EMA (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/ema/>

- Advanced-therapy medicine products 遺伝子治療、再生療法等
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0)
- Committee for Advanced Therapies (CAT)
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp)



全スライドの続き

企業への委託

- ▶ AROとして組織整備を行っても外部企業に業務委託が発生する
- ▶ CRO (Contract Research Organization 医薬品開発受託機関) : 臨床試験・治験業務を (主として製薬企業から) 受託し、実施する機関
- ▶ SMO (Site Management Organization 治験施設支援機関) : 臨床試験・治験の実施施設から受託し、業務を実施する機関 CRCの派遣、SOPの作成、メディカル・ライティング、規制当局報告等の業務
- ▶ TRにおいては、①非臨床試験用・治験用製剤の製造・品質保証、②非臨床試験実施 (特にGLP準拠試験)、の業務委託が発生する

アカデミア開発TRも単独ではできない。
どのような業務を外注・委託するのか、またその際に使用される略語を説明している。

企業への委託 契約

GCP

- ▶ 企業治験の場合には医療機関との契約に含める事項が定められている
- ▶ 医療機関が業務委託する場合の契約に含める事項が定められている
- ▶ 医師主導治験では治験薬提供者との契約が規定されている
- ▶ 医師主導治験において業務委託する場合に契約に含める事項が定められている（第15条の8）

人を対象とする医学系研究に関する指針

- ▶ 研究機関の長は、委託を受けた者が遵守すべき事項について文書による契約を締結するとともに、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない
- ▶ 委託契約において、業務内容に応じて適宜教育・研修の受講を規定する
- ▶ 個人情報保護の遵守規定を含める

医師主導治験においては、得られたデータを企業等に譲渡する場合の条件（対価の設定）が求められ始めている



企業委託の留意点をGCP, 指針から引用

研究体制の構築

- ▶ 「治験責任医師」：実施医療機関において治験の実施に関して責任を有する医師又は歯科医師である。実施医療機関において治験が複数の者からなるチームにより実施される場合には、当該チームを統括する医師又は歯科医師である
- ▶ 「治験分担医師」：実施医療機関において治験を実施するチームに参加する個々の医師又は歯科医師で、治験責任医師によって指導・監督され、治験に係る重要な業務又は決定を行う者（分担業務はリストに記載される）
- ▶ 「治験協力者」：実施医療機関において治験を実施するチームのメンバーで、治験責任医師によって指導・監督され、専門的立場から治験責任医師及び治験分担医師の業務に協力する者である。

治験における研究体制の例示
チームでの開発を示す。

実施体制 実施医療機関の要件 (GCP)

- ▶ 当該治験を安全に、かつ、科学的に実施するための設備が備わっていること。
- ▶ 治験責任医師、治験分担医師、当該治験に係る薬剤師、検査技師、放射線技師、栄養士及び看護職員等必要な職員が十分揃っていること。
- ▶ 治験薬管理者が治験薬の性質及び治験実施計画書を理解し、当該治験薬の適切な保管、管理及び調剤等を実施し得ること
- ▶ 記録等の保存を適切に行い得ること
- ▶ 治験の実施に関する事務及び支援を行う者を指定し、その組織（治験事務局）を設けること

施設の要件もあることを示す。

関連法規指針（例：再生医療等の安全性の確保等に関する法律）も例示あるいは対比するとわかりやすい

実施体制 手順書 (GCP)

- ▶ 実施医療機関の長は、治験に係る業務に関する手順書を作成しなければならない
- ▶ 日本医師会 医師主導治験・自ら治験を実施する者向け手順書雛形
 - ✓ 治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書
 - ✓ 治験調整委員会の業務に関する手順書
 - ✓ 治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書
 - ✓ 治験薬概要書作成に関する手順書／治験機器概要書作成に関する手順書
 - ✓ 説明文書及び同意文書作成に関する手順書
 - ✓ 被験者の健康被害補償に関する手順書
 - ✓ 安全性情報の取扱いに関する手順書
 - ✓ 記録の保存に関する手順書
 - ✓ 治験薬の管理に関する手順書／治験機器の管理に関する手順書
 - ✓ 効果安全性評価委員会に関する手順書
 - ✓ モニタリングに関する手順書
 - ✓ 監査の実施に関する手順書
 - ✓ 総括報告書作成に関する手順書

その他、統計解析に関する手順書、データマネジメントに関する手順書等が必要

▶ <http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/enforcement.html>

GCPにおいて求められる手順書の例示

準備が必要なものとしての提示だが、施設で作成しているもの、TRの内容により整備するSOPを示してもわかりやすい。

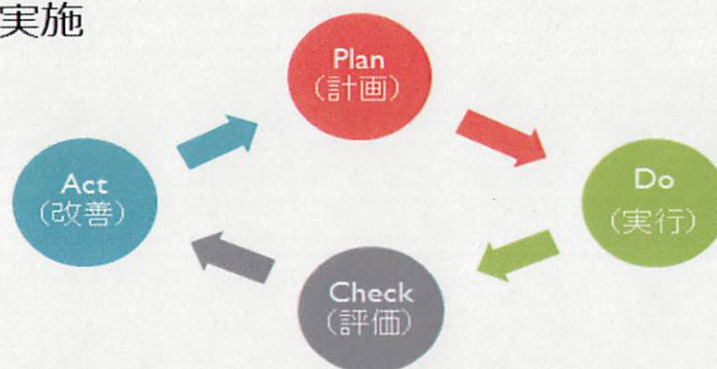
1. 医療開発概論

Ⅶ 改善手法



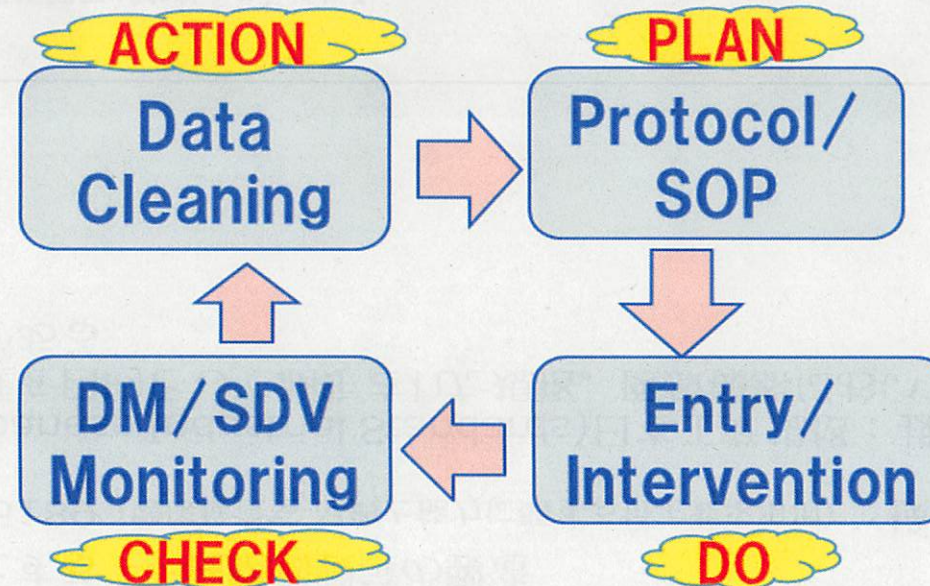
PDCAサイクル

- ▶ 品質管理のための手法の1つで、Plan（計画）－Do（実行）－Check（評価）－Act（改善）をサイクルとして、継続的にサイクルを回すことにより品質を向上される手法
- ▶ Plan：行動の立案
- ▶ Do：計画に従い実施
- ▶ Check：計画に従い実施されているかの確認、問題があった場合には分析と原因解明
- ▶ Act：解決策を講じ実施



開発においては、製造だけではなく、その進め方として改善手法を取り入れる必要がある。
PDCAサイクルは最も代表的な手法でありその概念を復習しておきたい。

臨床試験におけるPDCAサイクル



PDCAサイクルの臨床試験段階での取り入れ方
製造におけるPDCAサイクル(例:CPC)を示してもわかりやすい

規格

- ▶ ISO (International Organization for Standardization) : 国際的な取引の基準を定める・組織が適切にマネジメントされる、すなわち人的な組織体系、規定、手順を定め、継続的に改善がなされることにより品質の改善が行われる。この継続的改善の実施方法としてPDCAサイクルが用いられる
- ✓ ISO9001 : 品質マネジメントシステム。顧客を設定し、品質の保証された物やサービスを提供することにより「顧客満足」達成を目的とする ⇒ 細胞調製等の製造
- ✓ ISO15189 (臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項) : 検査精度管理
- ▶ JIS (Japanese Industrial Standards) 日本工業規格 : 我が国の工業化の促進を目的として制定された規格。医療機器において用いられることがある

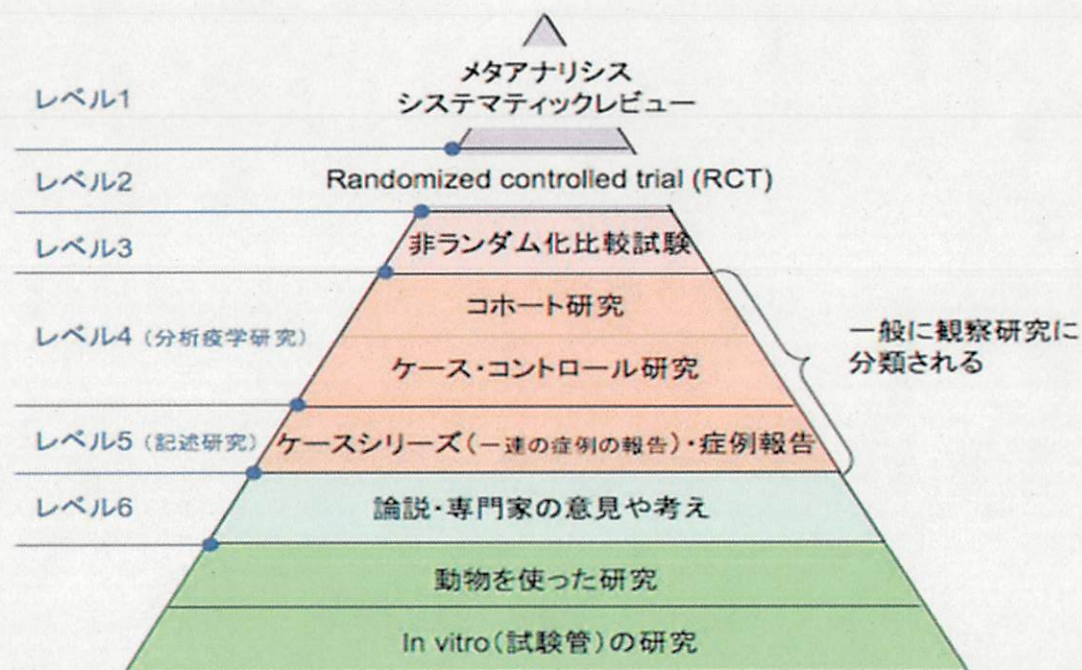
品質改善のためには規格認証が有効なことがある。
代表例をしめす。実際にはJISはあまり用いられないが、ISOとの比較で理解しておきたい。

1. 医療開発概論

VIII 情報・論文



エビデンスのレベル (Evidence-Based Medicine)



エビデンスレベルの復習

TRに特化したことではないが、対象疾患でどこまでのエビデンスレベルが求められるのかが臨床試験のデザイン策定につながることもある(希少疾患ではRCTが通常困難)

また、論文を読む際にも意識しながら読む必要がある(backgroundの検討にもつながる)。

論文の読み方

疑問点を明確にして読む

▶ 論文のPECO

- ✓ Patient: どのような患者に？ 誰のため？ どのような目的で？
- ✓ Exposure : 何をする（試験デザイン、介入、評価項目・測定）
- ✓ Comparison : 何と比べて
- ✓ Outcome : どのような結果を得るか

▶ 論文のPICO

- ✓ Patient: どのような患者に？ 誰のため？ どのような目的で？
- ✓ Intervention : どのような介入（試験デザイン）？
- ✓ Comparison : 何と比べて
- ✓ Outcome : どのような結果を得るか

- ▶ エビデンスのレベル、統計解析手法、解析対象（ITT: intention-to-treatかPPB: per protocol basedか、脱落例の取扱い）



一般的な論文の読み方の提示

情報の収集

- ▶ 根拠に基づく医療(EBM: Evidence Based Medicine) : 臨床医が自分の経験等の主観的ではなく、客観的証拠に基づき標準化した医療を提供すること。過去の論文等の検討に基づき、そのエビデンスのレベル等を検討し、診療ガイドラインあるいは論文として示される
- ▶ 診療ガイドライン : EBM実践のために、疾病の予防・診断・治療等の手順を論文等の根拠により取り纏めている
- ▶ 国内ではMindsガイドラインセンター (<http://minds.jcqhc.or.jp/n/>) あるいは関連学会から公表されている
- ▶ なぜ新しい治療方法を開発する必要があるのか、どのような患者を対象とするべきか、比較する標準療法は何でありどのような成績かがわかる
- ▶ エビデンスのレベルに注意が必要
- ▶ 臨床試験の策定にあたっては診療ガイドラインを参考に、被験者の条件、試験デザイン・症例数の設定、試験実施の根拠等を決める必要がある

情報収集の一般的な留意点

特に臨床試験の策定段階での情報集主として注意しながら進めないと、設定を誤る可能性が出てくる。

論文化・公開

- ▶ 世界の主要ジャーナルから構成されるICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)では、臨床試験登録、論文編集（論文執筆につながる）、著者の条件について公表している
- ▶ ICMJEでは、WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) かClinicalTrials.govへの登録を求め、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針では、大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム (UMIN-CTR)、一般財団法人日本医薬情報センター iyaku Search (医薬品データベース)、公益社団法人日本医師会 治験促進センター臨床試験登録システム (JMACCT) のいずれかに登録を求めている
- ▶ 事前登録による後付け統計解析の防止、ネガティブ・データの場合でも公表の促進（出版バイアスの解消）を目的としている
- ▶ 適切に結果が公表されているかが判明する
- ▶ 国際製薬団体連合会(IFPMA)、日本製薬工業協会(JPMA)等は、最低限、全ての第三相試験の結果と医学的に重要と判断される試験結果は公表するとしている

▶ <http://www.icmje.org/>

<http://www.scj.go.jp/ja/member/iinkai/kenzensei/pdf/rinsyo-shiryo2201-2.pdf>

論文化、情報公開の原則

ICMJEではPhase IIは求められていないが、指針ではその例外扱いはない。
(臨床研究法によっては変わる可能性もある)

論文化・公開

- ▶ ICMJE では“Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals”を公表し、“Why Authorship Matters”と“Who is an Author?”の項を設けている
- ▶ 個人が著者として認められる条件
 - 研究の着想と企画、データの取得、分析、解釈に実質的な貢献をしている
 - 論文の知的内容を執筆または改訂している
 - 最終版を承認している
- ▶ オーサーシップの問題
 - ゴーストオーサー：論文発表に相当の貢献をしているが、研究自体に対する貢献は評価されない（スポンサーから一般に報酬を得ている）
 - ゲストオーサー：明確な貢献はないが、論文出版の可能性を高めるために列記される
 - ギフトオーサーシップ：研究との希薄な関係にのみ基づく

▶ <http://www.icmje.org/>

研究不正の論文化の問題と関連して説明したい。
TRIに特化した内容ではなく、一般的な内容