

第Ⅳ章 Know-how of the project management in the intractable disease overcome research grant program

シーズ開発プロジェクトマネジメントの実際

— 難治性疾患克服研究事業PDCAを例として —

西村 秀雄¹ 福島 雅典²
Hideo Nishimura Masanori Fukushima

公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

- 1 事業開発部 事業開発グループ Department of Business Development
- 2 センター長 兼 研究事業統括 Director and Chairman

平成24年から新たに始まった難病に対する革新的診断・治療法の開発を目的とする難治性疾患克服研究事業は、戦略的で厳格なプロジェクトマネジメント（PDCA）が実施され、短期間のうちに確実な成果を上げてきた。平成24年度と25年度に重点課題として採択され、2～3年中に治験に入ることを課せられた「ステップ2」の13課題は、わずか1～2年の間に11課題が治験に入り、1課題は公知申請に向けた先進医療に入った。しかも、治験に入った課題うちの1つは薬事承認を取得した。残りの1課題も26年度中には治験に入る見込みである。さらに、試験物のGMP製造／GLP安全性データ整備を出口とする「ステップ1」の課題の中からも既に2件が治験に入り、26年度中にはさらに1件が治験に入る見込みである。

このように短期間で顕著な成果の背景には、レギュラトリーサイエンスに則した課題公募要領と成熟した課題の選定、弾力的な予算投入、周到なサイトビジットを特徴とする戦略的かつ厳格なプロジェクトマネジメントがある。加えて、開発早期からの薬事戦略相談等を通じた独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）によるレギュラトリー上必須の指導助言を受けたことを挙げることができる。

折しも、平成26年5月30日に健康・医療戦略推進法と独立行政法人日本医療研究開発機構法が施行され、平成25年6月14日付の日本再興戦略で示された技術立国・知財立国日本の再興に向けた政府主導による医療イノベーション創出のための政策が始動した。平成26年度だけでも難病克服プロジェクトや革新的医療技術創出拠点プロジェクトをはじめとする健康・医療関連9プロジェクトを推進する新独法対象予算として1,215億円が充てられた。

本章では、成功裏に実施されてきた難治性疾患克服研究事業での戦略的かつ厳格なPDCAの方法の詳細を示すとともに、他のプロジェクト、ひいては健康・医療戦略全体に当該PDCAのノウハウを応用するために、サイトビジットでのPDCA標準化マニュアル及びサイトビジット実施者養成研修プログラムを示す。

1. はじめに

難病に対する革新的診断・治療法の開発を目的とする難治性疾患克服研究事業の重点研究分野は、患者に対して新しく有効な治療法を確実に届けるために、平成24（2012）年度から厳格なプロジェクトマネジメント（PDCA：Plan-Do-Check-

Action）が適用され、確実に成果を上げている。当該事業でのPDCAは、レギュラトリーサイエンスに即して「計画的」かつ「科学的」に実施され、各課題に対する予算枠を固定しない弾力的な予算投入が行われ、「戦略的」な観点からのPDCAが実施されてきた。すなわち、当該事業のPDCAは、課題*1選択に際しての募集要項、課題選択のための評価と弾力的な予算投入、及びその推進のた

めのサイトビジットにおける厳密にプログラムされた観点からの実施確認と討議を特徴としている。

その結果、平成24年度と25年度に重点課題として採択された「ステップ2」の13課題は、2～3年の期間中に治験に入ることを課せられていたが、わずか1～2年の間に、平成26年6月30日現在でその内の11課題は既に治験に入り、1課題は公知申請に向けた先進医療に入った（Table 4-1）。しかも、1課題は薬事承認を取得した（Table 4-1ステップ2のNo.5）。残りの1課題も26年度中には治験に入る見込みである。さらに、試験物のGMP製造／GLP安全性データ整備を出口とする「ステップ1」の課題の中からも既に2

件が治験に入り、26年度中にはさらに1件が治験に入る見込みである。このような短期間における顕著な成果の背景には、厳格なPDCAのみならず、開発早期の段階から薬事戦略相談等を通じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）によるレギュラトリー上必須の指導助言を受けたことがある。この点はいくら強調してもし過ぎではない。今後、日本医療研究開発機構が稼働すれば、アカデミアとPMDAそして引受企業の堅固な連携がイノベーション創出に向けて、さらにいっそう強化されることが期待される（Fig. 4-1）。

以下に、このように成功裏に進んでいる難治性疾患克服研究事業におけるPDCAの方法の詳細

Table 4-1 難治性疾患克服研究事業での重点課題一覧

<ステップ2> (治験等実施課題)

平成26年6月30日現在

No.	採択	疾患	シーズ	所属機関	開始年度	終了年度	治験／先進医療実施
1	H24 一次	神経・筋難病	下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01)	新潟病院	24	26	25年3月6日治験開始
2	H24 一次	多発性硬化症	新規免疫修飾薬	精神・神経医療研究センター	24	26	24年10月26日治験開始
3	H24 一次	結節性硬化症の皮膚病変	シロリムス外用剤	大阪大	24	26	25年12月10日治験開始
4	H24 一次	重症肺高血圧症	ナノ医療製剤	九州大	24	26	26年度治験開始見込
5	H24 一次	リンパ脈管筋腫症	シロリムス	新潟大	24	26	24年6月29日治験開始、 26年6月24日薬事承認取得
6	H24 二次	ミトコンドリア脳筋症	タウリン	川崎医大	24	26	25年10月3日治験開始
7	H24 二次	難治性潰瘍を伴う強皮症	低出力体外衝撃波治療法	東北大	24	26	25年11月22日治験開始
8	H24 二次	先天性高インスリン血症	オクトレオチド持続皮下注	大阪市立総合医療センター	24	26	26年1月1日先進医療開始 (公知申請)
9	H25 二次	HAM	抗CCR4抗体	聖マリアンナ医大	25	26	25年11月28日治験開始
10	H25 二次	血栓性血小板減少性紫斑病	リツキシマブ	慶應大	25	26	26年1月20日治験開始
11	H25 二次	視神経脊髄炎の再発	リツキシマブ	宇多野病院	25	26	26年6月30日治験開始
12	H25 二次	遠位型ミオパチー	N-アセチルノイラミン酸	東北大	25	26	25年10月17日治験開始
13	H25 二次	重症多型滲出性紅斑眼障害	新規医療器具	京都府立医大	25	26	26年6月4日治験開始

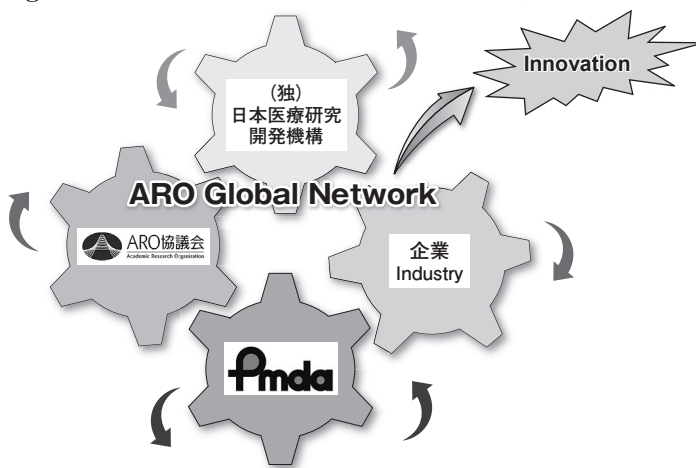
*1 難治性疾患克服研究事業では、橋渡し研究プログラムでの「シーズ」を「課題」、「拠点調査」を「サイトビジット」と呼ぶ。

<ステップ1> (非臨床課題)

平成26年6月30日現在

No.	採択	疾患	シーズ	所属機関	開始年度	終了年度	治験/先進医療実施
1	H24 一次	筋萎縮性側索硬化症	肝細胞増殖因子	東北大	24	26	26年度治験開始見込
2	H24 一次	小児重症拡張型心筋症	骨格筋芽細胞シート	大阪大	24	26	
3	H24 一次	プリオン病	低分子シャペロン治療薬	岐阜大	24	26	
4	H24 一次	ミトコンドリア病	ピルビン酸ナトリウム	久留米大	24	26	26年4月3日治験開始
5	H24 二次	家族性LCAT欠損症	LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞	東邦大(千葉大)	24	26	
6	H24 二次	中性脂肪蓄積心筋血管症	中鎖脂肪酸	大阪大	24	26	
7	H24 二次	網膜色素変性症	経強膜ウノプロストン徐放剤	東北大	24	26	
8	H25 二次	眼難治疾患	VCP阻害剤	京都大	25	26	
9	H25 二次	重症拡張型心筋症	新規オキシム誘導体徐放剤	大阪大	25	26	
10	H25 二次	遺伝的早老症	抗菌活性・創修復作性新規ペプチド	大阪大	25	26	
11	H25 二次	難治性潰瘍性大腸炎	アドレノメデュリン	宮崎大	25	26	
12	H25 二次	小児期発症脊髄性筋萎縮症	バルプロ酸ナトリウム	東京女子医大	25	26	26年6月30日治験開始

Fig. 4-1 持続的イノベーション創出のための駆動力



を記述するとともに、当該事業PDCAを他の事業への応用を容易にするために、サイトビジットの標準化のためのマニュアル及びサイトビジット

実施者（訪問チーム）の養成研修プログラム(案)を示す*2。

*2 難治性疾患克服研究事業「研究課題を対象としたサイトビジットの運営・管理に係る各種業務の補助業務」受託の際の納品物として提出したものに一部加筆したものである。

2. PDCAの方法論

限られた予算の中でシーズ開発を確実に実行し早期に薬事承認を取得するためには、レギュラトリーサイエンスに即して的確にPDCAを実施することが求められる。すなわち、第一に、課題の選定に当たっては目標（成果物）を明確にし、その目標に到達するための各種条件を備えている課題を選定する必要があり、第二に、予算を弾力的に運用して、それぞれの課題ごとに目標を達成するのに必要な予算を割り当て、第三に、予算投入が実効性のあるものにするために、適宜（最低でも年に1回）サイトビジットを実施し、適切な進捗状況の確認を行い、進捗が悪かったり問題が生じて開発が行き詰ったりしている場合には、訪問者よりの的確なアドバイスを行う必要がある。以下で、これら3要点について詳述する。

2.1 課題公募要領と課題選定審査

難治性疾患克服研究事業での課題の公募は、開発段階に応じて、ステップ1とステップ2に分け、以下の目標（成果物）を立てて行われた。

- 1) ステップ1：医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験（GLP毒性試験、安全性薬理試験、薬物動態試験等）、製剤又は製品の確保（治験薬のGMP製造、製品のQMS製造等）、治験実施計画書の作成
- 2) ステップ2：医師主導治験の実施（治験届、第I相試験、第II相試験、POC（proof of concept）の取得、GMP/QMS製造等）

公募要領はその後の進展を運命づける意味で重要なツールである。つまり、応募されてくる課題を的確に評価できて、採択／不採択を明確に判別できるようにデザインしておく必要がある。そのために採択の条件を仔細に示すとともに、応募側に具体性のある記述を求め、要点となる資料は添付を求める。たとえば、ステップ1なら開発候補物概要書（non-GLP非臨床試験総括報告書、開発候補物の製剤規格及び工程記録一式）の添付、ス

テップ2なら医師主導治験を実施できる体制の整備、1年以内に予定被験者数をリクルートできる体制整備等の条件が課せられ、医師主導治験実施計画書、治験薬概要書、治験薬又は治験機器の確保状況を示す書類、1年以内にリクルート可能とする研究組織・治療実績を示す資料の添付が求められた。公募要領の要点をTable 4-2に示す。

課題選択における評価の視点は、治療学的ポジショニング、排他的権利（特許）、それに実行可能性の3つに絞られた。つまり、医療上の必要性は、難治性疾患ではアンメット・メディカル・ニーズの疾患と同義であり、致命的或いは病気の進行が不可逆的である重篤な疾患ならば、最優先される。また、特許は、企業へライセンスアウトする場合には、市場規模が小さく国際展開を要する希少難治性疾患にあっては、欠くことのできない権利である。製造販売承認は現在の法体系では企業に託さざるを得ないが、他社に対して参入障壁のないシーズには、企業は触手を伸ばさないからである。最後の実行可能性は、短期に集中的に治療剤／製品を開発し、薬事承認等の出口まで至るには欠かせない視点である。さらに、対象疾患（病期・病態を含む）が絞られていない場合、試験物の調達之不確かである場合、試験物の規格が定まっていない場合等、およそ開発の実行可能性が見えないシーズには、予算投入はできない。実体のない作文だけの応募課題を排し、詳細に定めた採択条件への充足度と研究計画書及びその添付書類（基本情報票を含む）の確認を基本として実施された。

平成25年度の追加採択では、これら3つの視点の外に、開発候補物が「希少疾病用医薬品」や「希少疾病用医療機器」として指定を受けている又は指定申請を前提としていること、開発候補物に関連する知的財産権が国内で保有されていることが優先された。

評価及び選定の手順は、客観性を持ち説得力のあるものにする必要がある。そこで、一次スクリーニングでの実現可能性の評価は、「基本情報票」*3で用いている評価項目及びそこに入力され

Table 4-2 難治性疾患克服研究事業重点課題の公募要領

求められる成果物	<ul style="list-style-type: none"> ステップ1：非臨床試験総括報告書（安全性試験についてはGLP）、治験薬GMP製造した製剤の確保・提供を証明・保証する書類及び製造工程記録一式、治験薬概要書（機器の場合はそれぞれに準ずる書類） ステップ2：医師主導治験総括報告書、GMP製造した製剤の確保・提供を証明・保証する書類及び製造工程記録一式、治験薬概要書最終版（機器の場合はそれぞれに準ずる書類）
採択条件	<ul style="list-style-type: none"> 最終目標である薬事承認までのロードマップ（非臨床試験、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験の開始／完了時期）の明示 対象とする製剤又は製品（又はそのプロトタイプ）の具体的な入手方法（企業等から供与、購入、自施設で製造、委託製造）、及び薬事承認状況（国内外未承認、国外既承認かつ国内未承認、国内既承認かつ適応外）の明記 戦略的な知的財産権の確保及び適切な管理・活用できる体制整備（又はそれを支援する弁護士、弁理士等との契約締結） 開発候補物が標的とする疾患の特定及び当該疾患の現状（診断基準、患者数、現在の治療内容及び治療成績等）の明示 治験を実施する場合の決められた3つの登録サイトへの登録及び事業実績報告書への登録報告書（様式自由）の添付 ヒト幹細胞を用いる場合、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成22年厚生労働省告示380号）に従った研究、もしくは「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」で審査中又は審査の終了 実行可能な研究計画の策定 <p><ステップ2の場合の追加条件></p> <ul style="list-style-type: none"> 医師主導治験を実施できる体制整備（手順書、スタッフ、モニタリング・監査・データマネジメント等）、又は整備された機関等との契約締結 疾患登録や医療機関のネットワークを活用して、1年以内に予定被験者数をリクルートできる体制の整備、又は初年度中の整備・実施 バイオマーカー測定等、検体の分析・保管のためのサンプルセンター等の体制整備、又は整備された機関等との契約締結
研究計画書添付書類	<ul style="list-style-type: none"> 基本情報票（現在の進捗状況の明示、第Ⅱ章資料2-3 R&D基本情報参照） 研究組織及び研究者名簿（分担研究項目・業務、各スケジュールの明示） 予算計画書（研究計画、研究項目と関連づけた詳細な費目の計上） 開発候補物に係る特許の出願・取得状況を示す資料（出願準備中：出願予定技術等の要旨、既出願未公開：明細書要旨、既公開：特許公報等） 開発候補物が「希少疾病用医薬品」や「希少疾病用医療機器」として指定を受けるための申請書類又は指定を受けていることを示す書類 当該研究に関連して出版した論文のリスト及び論文一式（直接関連したものに限る） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が実施する薬事戦略相談等の相談結果や経過を示す書類 民間企業の協力が得られる場合には、それを具体的に示す資料（契約書等）、また研究の実施における連携企業の具体的な役割、将来的な薬事申請者としての可能性の明記、当該企業との利益相反がある場合はその開示 その他、採択条件が満たされていることを証明する書類、体制整備にあたって連携する医療機関等に関する資料等 <p><ステップ1の場合の追加資料></p> <ul style="list-style-type: none"> 開発候補物概要書（non-GLP非臨床試験総括報告書、開発候補物の製剤規格及び試験法、工程記録一式（機器の場合は製品規格及び仕様）を含む） 非臨床試験計画書（安全性薬理試験、GLP毒性試験、薬物動態試験等） <p><ステップ2の場合の追加資料></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬／製品概要書（非臨床試験総括報告書、治験薬GMPで製造した製剤の確保・提供を証明・保証する書類及び製造工程記録一式（医療機器の場合はそれぞれに準ずる書類）を含む） 治験薬又は治験機器の確保状況（例えば、被験者○名について△年間投与ないし使用が可能か、等）を示す書類 1年以内にリクルート可能な被験者数を示す資料（症例登録計画、予定登録数の事前調査等根拠となるデータを明示する） 医師主導治験実施計画書

（平成25年度厚生労働科学研究費補助金公募要項（二次）より）

たデータを用いて、課題選定の参考とした。つまり、方法として、まず、縦軸を評価項目、横軸を候補シーズとしたマトリクスを作り、基本情報票から機械的に情報を入力した（Table 4-3）。

ここで重要なことは、R&Dパイプライン管理

システムへの候補シーズのデータ入力であり、そのデータに基づいて、課題評価リストを作成し、一定のアルゴリズムを作れば、それによって簡便にスクリーニングすることが可能になるということであり、これはコンピュータでスクリーニングで

*3 第Ⅱ章資料2-3 R&D基本情報（295-303頁参照）を用いた。

Table 4-3 課題評価リスト

課題整理 No.	対象疾患	知財権	希少疾病指定	PMDA相談	試験物調達	規格設定	GMP QMS製造	動物POC	GLP毒性	治験先進医療	レジストリ	企業連携

きることを意味する。

平成24年度と25年度分の重点課題は、この実現可能性を調べた課題評価リストを参考として、Table 4-1に示す合計25課題が採択された。

2.2 弾力的な予算投入

課題の内容、課題のステージ、また課題を開発する施設によって、投入すべき予算額は異なる。例えば、既存薬の効能追加ならば、医薬品/製品の開発や製造設備の整備は不要で、GLP毒性試験も限定的なものになる。施設が橋渡し拠点等の整備されたものであれば医師主導治験体制を整備する必要がないが、まだ医師主導治験を実施することができないような施設であれば、基盤整備にかかる費用を充当する必要がある。

このような観点から、難治性疾患克服研究事業重点課題の平成24年度と25年度分の採択の際には、製造設備、GLP毒性試験、治験体制整備等にかかる費用（人材含む）について、添付された見積書を参照し、その妥当性を考慮して、単年度ごとに課題に応じた必要額が投入された。例えば、GLP毒性試験にかかる費用は、費用の見積書とともに、PMDAの指導による適切な項目であるかどうか吟味され、予算投入の判断がなされた。妥当性があると考えられる場合には、当該年度に必要な費用の満額を充てられた。

2.3 周到なサイトビジット（拠点調査）

難治性疾患克服研究事業重点課題に対して、予算投入を実効性のあるものにするために、全課題の中からサイトビジットの必要性を考慮して特定の課題を選定し、平成24年度と25年度に1回ず

つサイトビジットが実施された。重要なことは、サイトビジットを漫然と行っているのは予算投入の効果を上げることができないので、確実にcheck & reviewできるように事前準備をし、厳密にプログラムされた観点からサイトビジットを実施し、さらにその後の施設（研究課題側）での適切な対応を促すための結果報告を行う等、周到に実施することである。

すなわち、準備段階としては、アジェンダの作成、シーズ基本情報票へのデータ入力を含む会議資料の作成依頼、日程調整、施設からの入手資料のサイトビジット訪問者間での共有等を行い、漏れない準備が必要である。特にこの段階での開発進捗を適切に反映させるためにシーズ基本情報票へのデータ入力が必須である。次のサイトビジット実施時には、課題の最終ゴールである薬事承認取得及び市販に向けた的確な視点をもって、予め厳密にプログラムされた観点から適切で漏れない進捗状況の確認を行い、進度が悪かったり問題が生じて行き詰ったりしている場合には、訪問者が的確なアドバイスを行う必要がある。思い付きや恣意的な討議をしては、いつまで経ってもゴールに達しないし、実効性のあるPDCAにはならない。最後の結果報告で重要なことは、予算の実効性を端的に評価できる「サイトビジット報告書」(Table 4-4)とともに、当日のサイトビジットは新たな始まりとして、その日に見出された課題（問題）を漏らさず分かりやすく明示し、施設側が課題（問題）解決に向けて取り組みやすいように示す「サイトビジット会議録」(Table 4-5)の作成である。特に、「サイトビジット会議録」は、その後の施設（研究課題側）での適切な対応を促

Table 4-4 サイトビジット報告書

公募分類	ステップ○
研究番号	
研究者名	
所属研究機関 役職	
採択課題名	
サイトビジット日時	
訪問チーム	
アジェンダ	1) 2)
結論・To Do	1) 2) 3)
進捗状況 (yyyy年mm月dd日現在)	

Table 4-5 サイトビジット会議録 (表形式でなくてよい)

研究者名	
所属研究機関 役職	
採択課題名	
年月日時	
場所	
出席者	
結論・To Do	1) 2) 3)
詳論	1) 2) 3) 4)
参照資料	1) 2)

すために、早期に作成し、研究課題側にフィードバックすることが肝要である。

平成24年度及び25年度のサイトビジットは、このような考え方と方法・手順で実施された。

PDCAを実効性あるものにし、確実に薬事承認・市販化のゴールに行き着かせるために、これらの考え方と方法・手順を標準化させる必要がある。また、当該事業PDCAを他の事業へ応用するのを容易にするために、また、サイトビジット(拠点調査)を標準化するために、マニュアル化して次項で提示する。

3. サイトビジット(拠点調査)の標準化

PDCAの実践の要点の一つは、各施設へのサイトビジット(SV, 拠点調査)である。サイトビジットはPDCAサイクルにおけるチェックに留まらず、施設/研究者側のアクションを促すものとして極めて需要である。進捗管理は、個別ヒアリングとサイトビジットによって行われる。サイトビジットでは、研究の進捗状況と今後の研究計画(当初計画の更新等)に関する報告と質疑応答を行うとともに、研究に関連する施設・設備の視察

等が行われる。プログラム推進に伴い発生する課題や問題点は、サイトビジット時の質疑応答の中で解決策を見出し、次回、あるいはそれ以降までの課題として、実践的に解決していく。

ここでは、サイトビジットを効果的に実践するために、難治性疾患研究克服事業で実践してきたサイトビジットの方法・手順を、橋渡し研究プログラムでの方法・手順を考慮して、マニュアル化し、具体的な標準化手順として示す。

なお、ここで示すマニュアルは、(公財) 先端医療振興財団が難治性疾患克服研究事業「研究課題を対象としたサイトビジットの運営・管理に係る各種業務の補助業務」を受託した際に納品物として提出したものの一部であり、それに一部加筆したものである。

3.1 マニュアルの構成

サイトビジット実施マニュアルは、主体者を「訪問チーム (PD/PO 関係省庁) 向け」、「施設及びシーズ (研究課題) 関係者向け」及び「サポート機関向け」に分けて、作成した。

各主体者の業務内容は Table 4-6 のとおりである。

3.2 サイトビジット実施マニュアル

サイトビジット実施マニュアルは、延べ21の手順からなるが、ここでは、サイトビジット実施時の討議のうちの「ARO 基盤整備での討議の観点」、「シーズ育成での討議の観点」のみの図表を抜粋して記載する (文末資料)。ただし、ここで示すマニュアルは、難治性疾患研究克服事業での手順を、橋渡し研究プログラムでの手順を含めて

Table 4-6 サイトビジット実施マニュアルの構成

	業務内容 (マニュアル構成項目)	訪問チーム (PD/PO 関係省庁) 向け	施設及び シーズ (研究課題) 関係者向け	サポート 機関向け
SV の 準備	①アジェンダの作成及び資料作成依頼・入手・送付等 ②シーズ (研究課題) 情報の管理システムのユーザー管理・システム管理 ③SV 日時設定協力及び資料入手・確認等 ④SV 日時設定 ⑤研究代表者等による調査票への記載、シーズ (研究課題) 基本情報票への入力 ⑥サポート機関による進捗状況の閲覧・出力 ⑦訪問チームへの資料送付 ⑧訪問チームによる調査票、シーズ (研究課題) 基本情報票の閲覧	○ ○	○ ○	○ ○ ○
SV の 実施	①会場の設定 ②施設関係者/研究者等参加メンバーの招集 ③SV の議事進行 ④シーズ開発進捗の報告・開示 ⑤討議 (進捗管理) ⑥ARO 基盤整備での討議の観点 ⑦シーズ育成での討議の観点 特許、製剤/製造、非臨床 臨床 引受企業、国際展開 ⑧SV 会議録の作成	○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○
結果 報告	①SV 結果報告書のとりまとめ ②SV 結果報告書の研究代表者への送付 (フィードバック) ③SV 結果報告書の受理・確認 ④納品 ⑤SV 結果の対応		○ ○	○ ○

注) サイトビジット実施マニュアルは、厚生労働省難治性疾患研究克服事業へ提示済み。

一般化したものであり、ARO (Academic Research Organization) 機能、研究の棚卸等で、必ずしも難治性疾患研究克服事業に特定したものではなく、一般的な手順、呼称としているので留意されたい。

また、難治性疾患研究克服事業では、サイトビジットで討議して出てきた新たな課題は、施設／研究者側が取り組み、次のサイトビジットで報告し、更なる取り組みを行うこととしている。そこでサイトビジットでは、前回からの課題を「アジェンダ」として設定し、施設／研究者側からそれらへの対応結果が提示され、それを確認しながら討議が進められる。橋渡し研究プログラムでも同様で、「PD/PO/サポート機関の抽出課題対応状況調査票」等で報告され、いわば、PDCAにおけるチェック後の施設／研究者側のアクション（権限を有する学長、研究科長、病院長等による対策・改善）を踏まえて、次のPDCAサイクルを回すことになる。したがって、サイトビジットでは、マニュアルに示された一般的な手順・観点を取捨選択し、強弱をつけて討議することになる。

文末に資料として掲載したマニュアルの図表は以下のような構成である。

3.2.1 ARO基盤整備での討議の観点

3.2.1.1 ARO機能での討議の観点

3.2.1.2 基盤整備での討議の観点

3.2.1.3 現況・実績での討議の観点

3.2.2 シーズ育成での討議の観点

3.2.2.1 特許、製剤／製造、非臨床での討議の観点

3.2.2.2 臨床での討議の観点

3.2.2.3 引受企業、国際展開

4. サイトビジット実施者（訪問チーム）の養成研修プログラム（案）

サイトビジット実施者（訪問チーム）の養成研修プログラムには限界がある。企業あるいはアカデミアで、探索から承認取得までの各過程での開

発経験を有することが、最低の要件である。そのような経験を持たない場合は、一定の知識を習得したのちにサイトビジットに随行し、実践的に学ぶしかない。以下において、前者には指導的立場としてさらに磨きをかけるために、また後者にはサイトビジットに随行するまでの養成研修プログラムを示す。

(1) 知識の習得（講習・研修を含む）

1) 薬事法（GCP, GMP/QMS, GLPを含む）、医療法等、及びそれらの関連通知

2) 特許法（知財獲得の要点）

- 特許性：特許を取得するための三原則（新規性、進歩性、有用性）はすべてのサイエンスに通じる。
- 特許強化・侵害性排除：自らの特許の強化策を検討すること、及び他人の特許に抵触しないための調査能力を高める必要がある。
- 特許法等を学んだ上での知財戦略（権利の拡大及び強化）・出版戦略（知財権を確保した出版）立案力を修得する。

3) 治療学的ポジショニング（市場性、競合品含む）

医療にかかわるすべての開発品目は、「治療学的ポジショニング」（治療上の位置づけ）が明確でないと開発意義がない。当該開発品目は、予防的か治療的か、根治療法か対症療法か、単独で効果があるか併用（上乘せ）で効果があるか、新規患者か他の治療法で効果がない場合に適用するものか等の視点の習熟とともに、市場性や競合品に対する調査能力（ツール）を持つ必要がある。

重要なことは、最新の診断学的・治療学的な観点からシーズを評価できる能力を修得することである。すなわち、①対象疾患の病因・病理・病型・病態及び自然史と介入によるその修飾、病像変化を熟知していること、②当該疾患の標準治療を熟知し、その適応と限界を具体的に把握しているこ

と、③当該疾患の診断基準、分類、予後因子、効果判定規準等、深く臨床医学に精通していることであり、その上で、④当該シーズの治療効果を見極め、臨床上の問題点の解決策としての可能性を洞察できることは特に重要で、それらの能力を修得すること及び資質を備えていることは不可欠である。

4) プロジェクトマネジメント

- 品質管理と円滑な開発推進に主眼を置く。
- 開発体制の把握（組織、役割、人材、外部委託を含む）
- 各業務のタイミングと具備すべき必要事項の把握（基礎的検討、主要特許出願、被験物の規格決定、試験物の製造体制整備、非臨床POC取得、非臨床安全性評価終了、医師主導治験届、薬事承認申請、国際臨床試験開始、海外での承認申請、保険申請等）
- 業務内容と体制整備

(2) 実践的ツールの活用・作成（集中的に）

- 1) R&Dパイプライン管理システム（まず、各項目の意味を理解する）
- 2) 文科省橋渡し研究加速ネットワークプログラムで開発された各種ツール
拠点整備状況・開発実績調査票、シーズン一覧、臨床試験一覧
- 3) プロトコル作成要領

(3) On-the-job training (OJT；集中的に)

以下のいずれかを満たすように養成する。

- 1) サイトビジットでの随行（1回3時間以上を10回以上）
- 2) 開発マネジメントの実施（主要特許出願、被験物の規格設定、試験物の製造体制整備、非臨床POC取得から医師主導治験での臨床

POC取得までの各業務に、少なくとも1回の経験)

- 3) PMDAとの人事交流（2年以上）

5. おわりに

平成24年から新たに始まった難病に対する革新的診断・治療法の開発を目的とする難治性疾患克服研究事業PDCAでは、戦略的で厳格なPDCAが実施され、短期間のうちに薬事承認取得を含む確実な成果を上げてきた。当該事業での成果は、①レギュラトリーサイエンスに則した課題公募要領とレギュラトリーサイエンスから見て成熟した課題選定、②弾力的な予算投入、③周到なサイトビジットを特徴とする、プロジェクトマネジメントの結果である。また、この成果の背景には開発早期の段階から前向きかつ綿密なPMDAの指導助言があったことを再度強調したい。

ここでは、それらの項目について詳細に解説し、サイトビジットでは標準的な討議の手順をマニュアルとして示すとともに、高度な知識と能力を要するサイトビジット実施者の養成プログラムを示した。折しも、健康・医療戦略推進法は、平成26年5月30日に施行された。今後益々、医療イノベーション創出のためにプロジェクトマネジメントが重要になり、サイトビジットの精度の向上と品質管理の厳格さが要求される。特に、イノベーション創出の機動力をさらに上げるために、PMDA側とアカデミアとのさらに密なるコミュニケーション（科学対話）を強く喚起したい。

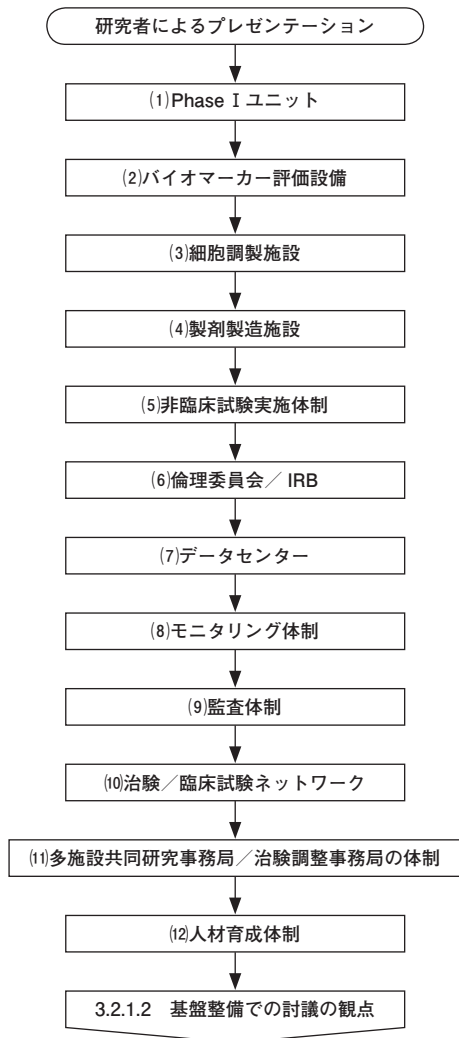
謝 辞

臨床研究情報センターの事業は全てのスタッフの一致協力によって成り立っていることを強調するとともに、難治性疾患克服研究事業（重点課題）PDCAオフィス担当湯川明子氏の助力に深く感謝する。

資料4-1

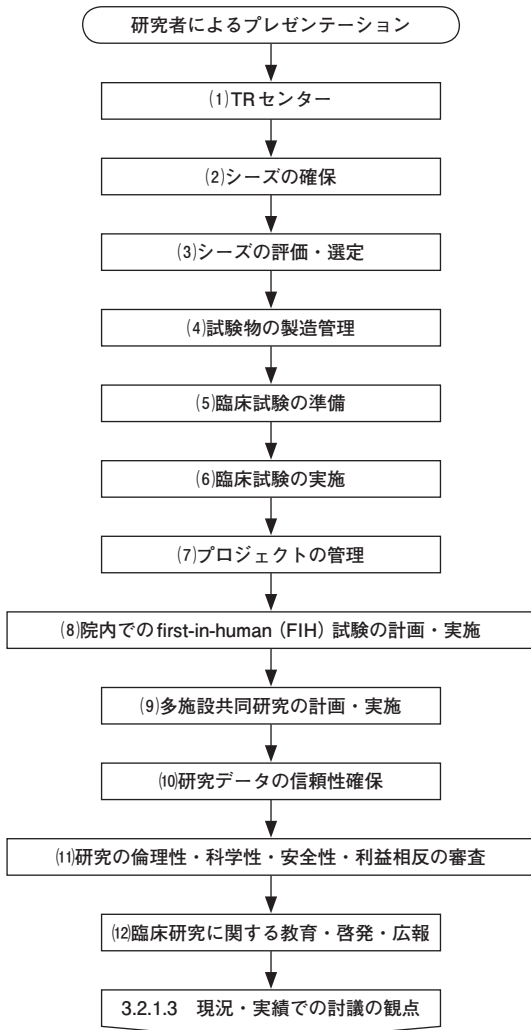
3.2.1 ARO 基盤整備での討議の観点

3.2.1.1 ARO 機能での討議の観点



No.	項目	内容
(1)	Phase I ユニット	臨床試験／治験病床数, PK/PD 評価体制, 救急体制, 付帯設備等
(2)	バイオマーカー評価設備	イメージング, オミックス関連, 付帯設備等
(3)	細胞調製施設	ユニット数, GMP 対応, 稼働状況等
(4)	製剤製造施設	GMP 対応, 稼働状況, 付帯設備等
(5)	非臨床試験実施体制	設備・人員体制, GLP/non-GLP
(6)	倫理委員会 / IRB	中央倫理委員会, IRB 資料の電子化, 倫理審査委員会の認定等
(7)	データセンター	EDC システム, GCP・ER/ES 指針対応, CDISC 対応, 電子カルテ連携等
(8)	モニタリング体制	人員, リスク評価, (サンプリング, リスクベースド) SDV 等
(9)	監査体制	人員, SOP, 対象等
(10)	治験 / 臨床試験ネットワーク	機能, 参加医療機関, 他施設支援の実績 (体制整備を含む), 自施設の役割・体制
(11)	多施設共同研究事務局 / 治験調整事務局の体制	人員, 機能等
(12)	人材育成体制	サイエンスの育成・深化, 知財教育, 生物統計講座, CPC 技術者訓練等

3.2.1.2 基盤整備での討議の観点

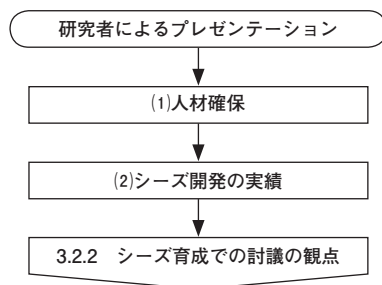


No.	項目	内容
(1)	TRセンター	1) 法人全体に及ぶシーズ一元管理・一貫管理 2) 病院長による当該病院でのすべての臨床研究の把握と管理・指導 3) 臨床試験実施部門とデータセンターの独立性 4) 明確な責任体制 5) 地域ネットワーク傘下の大学や病院のシーズ育成と体制整備支援 6) 自立化（ライセンス収入，治験受託，CPC貸与等，特許収入等のリターン配分ルール，サービス価格表，バランスシート，得意分野の確立，情報発信，特許維持管理費の捻出）
(2)	シーズの確保	1) 研究の棚卸（法人として地域ネットワークを活用して部局・大学を超えた棚卸，シーズ発掘メカニズムの確立） 2) シーズ育成（知財の“泉”である基礎研究のレベルアップ・サイエンスの強化，出版戦略） 3) 知財権の戦略的確保・強化（知財教育，競合調査含む特許戦略）
(3)	シーズの評価・選定	1) シーズ基本情報票等の標準化ツールの活用 2) 知財権等の適正評価（due diligence）と競合開発品調査 3) 開発・評価シーズの特許戦略（新たな特許取得等） 4) 案件ごとの開発ハードル（知財権確保，製剤確保，臨床試験実施の可能性等）の吟味 5) シーズの優先順位づけ
(4)	試験物の製造管理	1) 各種専門家による試験薬／機器のスペックの吟味 2) 試験薬／機器の製造施設（例：細胞加工施設）の所有・管理 3) 試験薬／機器製造委託時の製造の進捗把握・管理 4) 薬効（性能）・毒性試験のスペックの吟味 5) 院内製剤品質管理規定及び製造管理
(5)	臨床試験の準備	1) 臨床試験専門家，生物統計家，データマネージャー等の参加によるプロトコル等の開発 2) 研究（プロトコル等を含む）の倫理性・科学性・安全性，及び利益相反関係の審査 3) 開発型標準作業手順書（SOP）の整備 4) 専門家による規制当局対応

(6)	臨床試験の実施	<ol style="list-style-type: none"> 1) 試験薬／機器の適正管理 2) 必須文書等の適正管理 3) 臨床試験実施部門と独立したデータ管理 4) 臨床試験実施部門と独立したモニタリング 5) 被験者リクルートの系統的な促進（1年以内の登録終結）
(7)	プロジェクトの管理	<ol style="list-style-type: none"> 1) 定期的な開発戦略会議開催 2) シーズ進捗情報の一元的管理（シーズ基本情報票等の標準化ツールの活用） 3) 開発の最終ゴールを見据えたシーズ管理 4) 関係部門／関係企業との提携 5) 工程表に基づくスケジュール管理
(8)	院内での first-in-human (FIH) 試験の計画・実施	<ol style="list-style-type: none"> 1) 規制当局との相談 2) 各種専門家による試験物の品質と安全性の評価 3) 臨床薬理／安全性評価の実務に精通した専門家の関与 4) 専用の病床と専任スタッフの確保 5) 緊急事態（アナフィラキシーショック等）に迅速かつ的確な対応
(9)	多施設共同研究の計画・実施	<ol style="list-style-type: none"> 1) 参加施設の研究実施体制の評価と必要な支援の提供（調整事務局の実体） 2) 多施設共同研究で発生する重篤有害事象（SAE）の収集・評価と対応 3) 関連病院とのネットワークを通じた被験者リクルートの促進 4) データセンターでの効率的なデータ収集・厳格な管理・安全な保存（データセンター業務を担当した実績） 5) 国際共同研究を実施するためのGCP準拠SOPの整備
(10)	研究データの信頼性確保	<ol style="list-style-type: none"> 1) データ定義からデータ固定に至る手順の文書化、研究の特性に応じたデータマネジメント計画書の作成 2) 各種規制要件（GCP、ER/ES指針等）に基づくバリデーションされたデータ管理システムの適正運用 3) 専任の統計家による臨床的洞察を踏まえた統計解析計画書と解析報告書の作成 4) 個々の研究の目的とリスクに応じた合理的なモニタリング計画書の作成及び実施 5) 臨床試験データや統計解析結果等に対する適切な点検と監査 6) 文書管理室／棚（錠前付） 7) 検体管理室（温度管理）

(11)	研究の倫理性・科学性・安全性・利益相反の審査	<ol style="list-style-type: none"> 1) GCPで求められる倫理審査委員会の要件を満たした世界標準の品質レベル 2) 個々の研究の特性に応じた専門家（生物統計家、CPC専門家等）によるプロトコルや試験物概要書の事前レビュー 3) 倫理審査の記録とWebサイト等を通じた適切な情報開示 4) 多施設共同研究中央（共同）倫理委員会としての所定の手順に沿った厳格な審査（多施設共同研究中央（共同）倫理委員会を担った実績） 5) 研究者個人並びに組織としての利益相反関係の審査と適正な情報開示
(12)	臨床研究に関する教育・啓発・広報	<ol style="list-style-type: none"> 1) 自施設の関係者に対するGCP及び個々の研究に関する講習会等の実施と教育記録の管理 2) 自施設の関係者に対する個々の研究の手順に則した実地教育と教育記録の管理 3) 施設内外の研究者等に対する臨床研究に関する定期的な講習会の開催 4) 被験者やその家族に対する関係する臨床研究の情報提供と相談窓口 5) Webサイト等を通じた自施設で実施中の臨床研究情報の公開 6) 個人ごとの教育記録の作成と保存

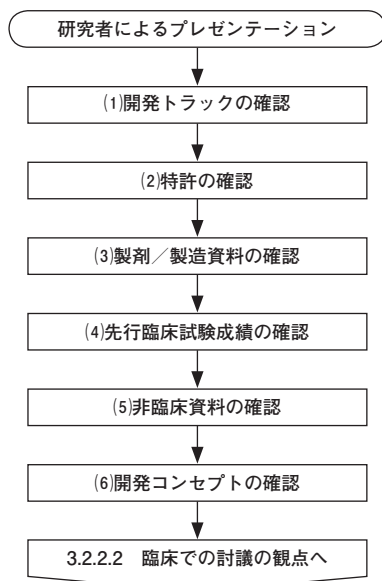
3.2.1.3 現況・実績での討議の観点



No.	項目	内容
(1)	人材確保	人頭及び専任者数で評価： 開発企画，プロジェクトマネジメント，知財・契約，法務，試験物製造，CPC技術員，毒性，薬事，臨床試験管理（スタディリーダー），データマネジメント，生物統計，CRC，モニタリング，安全性情報，ITシステム，品質管理，品質保証（監査），文書管理，事務，広報，その他
(2)	シーズ開発の実績	TRセンター／臨床試験支援センターとして実質的に支援したシーズで，国内研究機関／医療機関オリジナル技術（当該事業での件数）： 1) 治験届が提出された医師主導治験 2) 治験届が提出された企業主導治験 3) 製造又は販売を承認（認証）申請した試験薬／機器 4) 製造又は販売を承認（認証）された試験薬／機器 5) 保険医療化された試験薬／機器

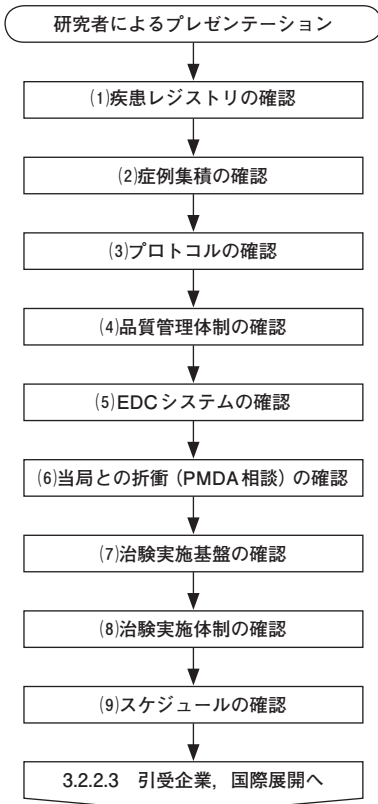
3.2.2 シーズ育成での討議の観点

3.2.2.1 特許、製剤／製造、非臨床での討議の観点



No.	項目	内容
(1)	開発トラックの確認	1) 医師主導治験 (→ (企業治験・) 薬事承認) 2) 先進医療 (→ [治験 or 公知申請]・薬事承認 or 保険取 載) 3) 臨床研究 (→ 治験・薬事承認)
(2)	特許の確認	1) 特許の有無 (無の場合はノウハウの有無) 2) 日本 or PCT: 米, 欧, 中, 韓, 他 3) 種類: 物質, 用途, 製剤, 製法, 他 4) 期間/期限 (出願日) 5) 侵害性の有無 (有の場合は相手) 6) 出願人 (自大学/機関, 企業, 個人, 他) 7) 今後の強化策
(3)	製剤／製造資料の確認	1) 製剤調達法: 自施設, 国内企業, 海外から輸入 2) 剤型: 経口剤, 注射剤, 外用剤, 他 3) 製剤規格: 決定 or 未決定 ・ 医療機器: STEDに基づく ISO/QMS等の基準 ・ 複合製品での最終製品規格 4) 治験薬 GMP/QMS or Not, Notの場合の見通し 5) 自家細胞, 他家細胞, 遺伝子導入細胞/ES細胞 6) 卵膜, 胎盤, 臍帯の利用 7) 生物由来原料の使用の有無 8) カルタヘナ法の対象の有無
(4)	先行臨床試験成績の確認	1) 自験データ/他者データ (国内外) 2) 対象/施設数/症例数/ランダム化の有無
(5)	非臨床資料の確認	1) 毒性試験 (GLP / 非GLP): 計画中, 実施中, 済 2) 安全性薬理 (コアバッテリー, 他): 計画中, 実施中, 済 3) 再生医療等製品では造腫瘍性の他にリスクベースド・ アプローチによるがん原性等の資料整備 4) 効力薬理: エンドポイント/サロゲートエンドポイ ント: 単一, 複数 ・ <i>In vitro</i> , <i>in vivo</i> 試験 ・ 作用機序, バイオマーカー ・ 治療域 (効果と毒性の関係) 5) 薬物動態: 計画中, 実施中, 済 ・ PK/PD, AUC, 用量依存性
(6)	開発コンセプトの確認	1) 医薬品, 医療機器, 再生医療等製品, 体外診断用医 薬品 ・ コンパニオン診断薬を伴う治療 2) 想定される治療学的ポジション ・ 対象疾患 ・ 早期発見・早期診断・早期治療 ・ 対象とする病型, 病理, 病態, 病期 ・ 基本薬, 併用薬 (シナジー効果) ・ ホールゲノムによるターゲティング治療 ・ 予防薬, 要介護低減療法 ・ レスポンスの判定, エンドポイント (判定法を含む) 3) 患者選択基準 (診断基準) と評価法 (効果判定基準) 4) 開発の意義: 他に有効な治療法がない, 高い効果が 期待される, 医療費の低減が期待される, 他 5) 優先審査の有無 (オーファンドラッグ等) 6) 疾患関連研究者による全体会議

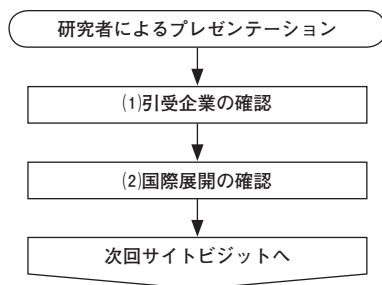
3.2.2.2 臨床での討議の観点



No.	項目	内容
(1)	疾患レジストリの確認	1) 疾患レジストリ構築の有無, 構築予定 2) (患者数が極端に少ない疾患) 国際協力 3) 既存の研究開発プログラム・プロジェクトとの連携
(2)	症例集積の確認	1) 症例登録・リクルートの見込み (すべての治験の被験者リクルートは1年以内の完了を目指す) 2) 病院ネットワーク 3) 学会/患者団体支援
(3)	プロトコルの確認	1) プロトコル開発: 作成中, 完成 2) デザイン: 比較/単群, ランダム化の有無, 盲検化の有無 3) 症例数 (設定根拠) 4) 適格規準 (選択規準, 除外規準) 5) エンドポイント (主要評価項目, 副次的評価項目)
(4)	品質管理体制の確認	1) 生物統計家 2) データマネジャー 3) モニタリング・SDV 要員 4) 監査要員
(5)	EDC システムの確認	1) システムの選定: 検討中, 済 • GCP/Part 11/ER/ES (バリデーション, 監査証跡, 電子署名, セキュリティ, バックアップ) 準拠 • CDISC 対応 • 原資料の管理 2) システムの導入 • ベンダー調査: 未, 実施中, 済 • バリデーション (受け入れテスト): 未, 実施中, 済 3) 試験仕様に基づく画面開発: 未, 作成中, 済
(6)	当局との折衝 (PMDA 相談) の確認	1) 薬事戦略相談: 未, 実施中 (事前面談), 済 (対面助言) 2) 対面助言: 実施中, 済 (種類), 予定せず • 医薬品治験相談 (手続相談, 安全性相談, 品質相談, 第 I 相試験開始前・前期第 II 相開始前・後期第 II 相開始前・第 II 相終了後・申請前相談等) • 医療機器・体外診断用医薬品 (開発前相談, 安全性確認相談, 品質相談, 性能試験相談, 臨床評価・探索的治験・治験相談, 申請前・申請手続相談, 遺伝子治療用医薬品資料整備相談, 体外診断用医薬品開発前・品質・基準適合性・臨床評価・性能試験・申請前・申請手続相談, 事前評価相談 (品質, 非臨床, 臨床))
(7)	治験実施基盤の確認	1) 医師主導治験 • 自ら主体となった経験の有無 • 主体施設としての経験の有無 (特に多施設共同治験) 2) SOP の整備: 完了, 未完 3) 治験システム監査: 未, 予定, 済

(8)	治験実施体制の確認	<ol style="list-style-type: none"> 1) 研究組織：単一施設，多施設共同，国際共同 2) 治験調整医師／治験（調整）事務局 3) GCP 契約 4) 薬剤管理・デリバリー体制（企業との連携） 5) 安全性情報報告体制（企業との連携） 6) 1年以内にリクルート可能とする研究組織・治療実績 7) 文書管理要員，検体管理要員
(9)	スケジュールの確認	<ol style="list-style-type: none"> 1) ガントチャート（作業分担スケジュール表）の有無 <ul style="list-style-type: none"> ・ 役割分担作業 ・ スケジュール表 2) タイムライン：妥当，非妥当（見直し） <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験届，登録開始（FPI），同終了（LDI），観察終了（LPO），総括報告書，……，承認申請

3.2.2.3 引受企業，国際展開



No.	項目	内容
(1)	引受企業の確認	<ol style="list-style-type: none"> 1) 引受企業：あり，なし，交渉中（国内企業／外資系企業） 2) 資金提供：あり，なし，交渉中 3) 契約：未，済，交渉中，締結見込み
(2)	国際展開の確認	<ol style="list-style-type: none"> 1) 対象国当該国の特許の裏打ち 2) 共同研究者（企業）の有無 3) 対象国の規制当局との相談 4) 日本の殖産興業という自覚 5) 輸出貿易管理令，自由貿易協定（FTA）への留意