

医師として治験・臨床試験のプロジェクトマネージャーを行う意義を考える —医師の立場から—

第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会議
2021年10月2日

名古屋大学医学部附属病院
先端医療開発部 先端医療・臨床研究支援センター
鶴田 敏久

許可区分A



第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2021 in 横浜

演題： 医師として治験・臨床試験のプロジェクトマネージャーを
行う意義を考える ー医師の立場からー

所属： 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部
先端医療・臨床研究支援センター

発表者：鶴田 敏久

本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません

私の仕事



臨床

小児科 17年
 内科 6年
 ※脳神経外科 7年
 輸血部 6年
 臨床検査科 3年
 研究(実験) 15年
 行政(臨床研修審査専門官) 2年
臨床研究 5年

東京 27年

東京女子医科大学 13年、
 東京大学医科学研究所 7年
 東京医科大学 7年

福岡 4年

九州大学 2年、九州厚生局 2年

熊本 3年

国立病院機構熊本医療センター 3年

名古屋 3年

名古屋大学 3年

GCP
パスポート GCP
エキスパート



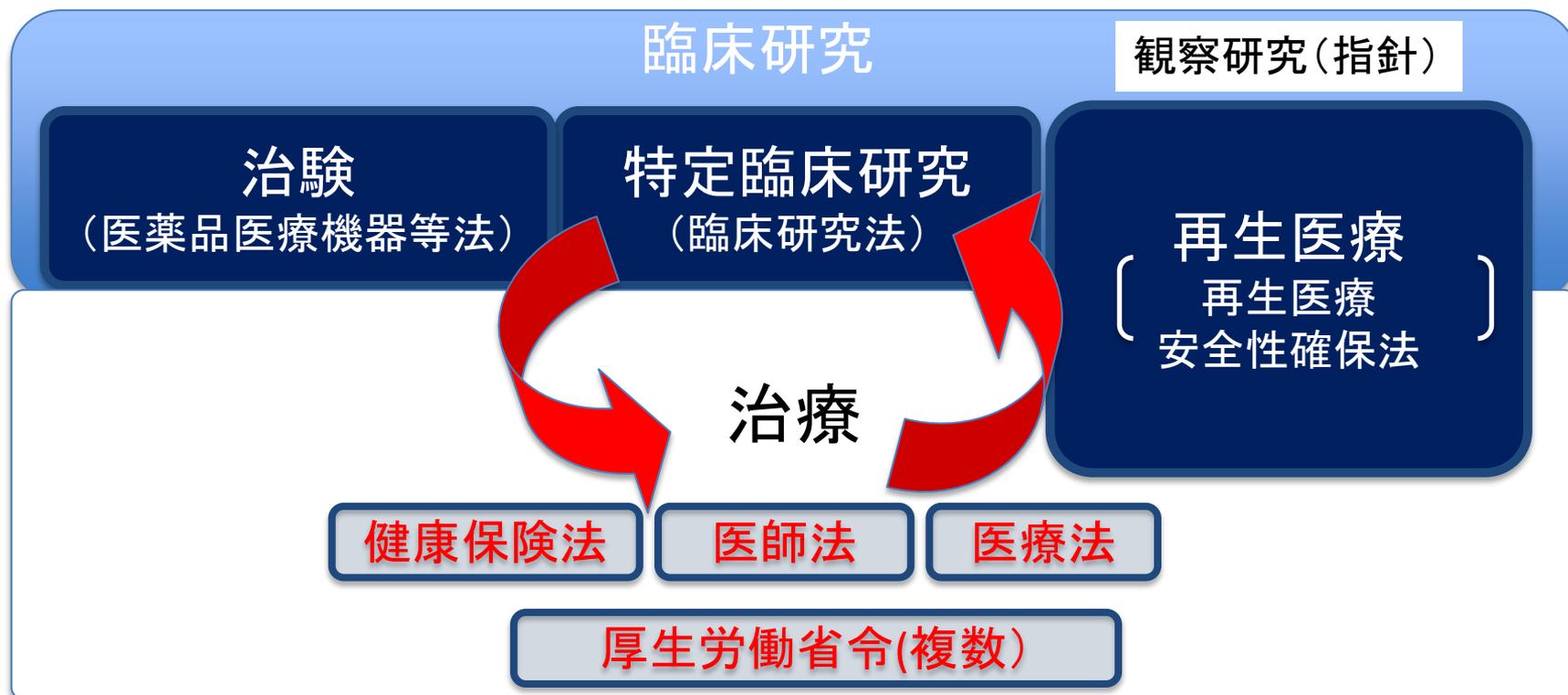
年	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
	東京															福岡	熊本	福岡	東京	名古屋																	
	東京女子医科大学第二病院		東京大学医科学研究所			東京医科大学小児科					東京女子医科大学東医療センター		東京大学医科学研究所			東京女子医科大学東医療センター		九州厚生局	国立病院機構熊本医療センター		九州大学	東京女子医科大学			名古屋大学												
小児科	■		■					■		■			■		■		■		■		■			■			■			■							
内科			■																	■		■															
脳神経外科													■			■																					
輸血部											■		■																								
臨床検査科													■			■																					
研究			■			■			■		■			■		■			■																		
行政																		■		■																	
臨床研究																						■		■			■			■							

診療と臨床研究との間の壁

「臨床研究」と「診療」の違い



	臨床研究	診療
考え方	法は倫理の最大限度	法は倫理の最低限度
実施基準	法律、政令、省令、 行政規制	医の倫理



臨床医の苦手なこと(私見)



1. 契約関係

仕様
知識
存在

臨床医が苦手だったところが、曖昧となり、エスカレートし、研究不正、診療録の隠蔽、改ざん、などに繋がり、社会の不振を抱くようになった。

納品書などに関する知
方々や事務の方々に依

2. 法令遵守

診療は、
療する機会は少ない

3. 品質管理、品質保証、品質向上

実際の診療では疾患が多彩
患者によってまちまち、その
療を行わなければならないこ

医の倫理指針で考えていた
臨床研究にも、臨床研究法
などの施行により、法的な
縛りが必要となった。

**新しい治療方法（治験や臨床試験）の
必要性を一番感じているのは臨床医で
ある**



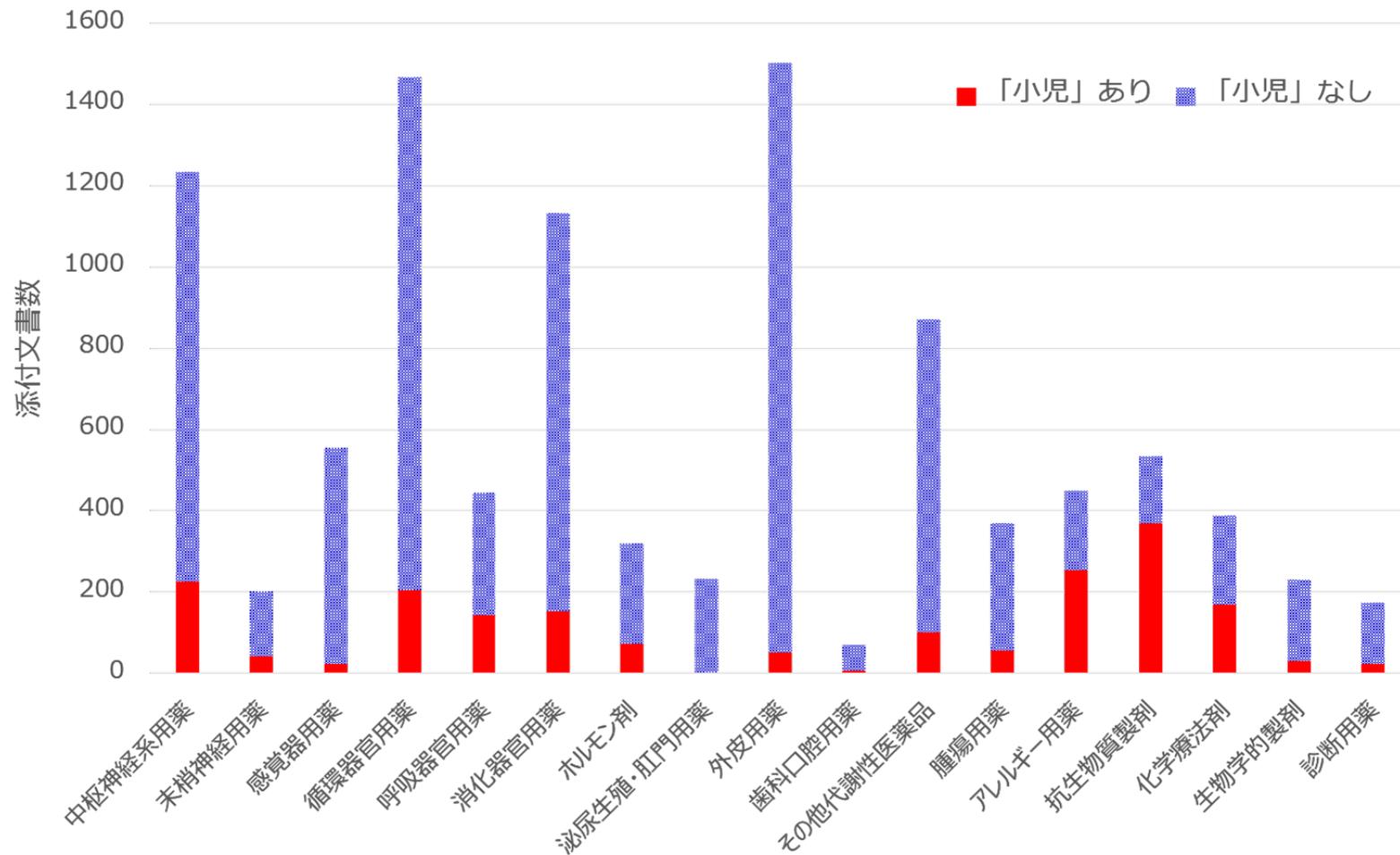
1. 現在の治療に限界を感じる時
 - ・既存の方法は効かない
 - ・治療方法や薬はあっても副作用が強い
 - ・薬はあるが適応外で使用できない(特に小児の場合)
 - ・国外では行われている治療が、国内では治療が行われていない
 - ・患者さんから現在の治療の不満を聞くと
2. 治験や臨床試験を行いたくてもできない
 - ・治験や臨床試験のやり方がわからない
 - ・日常診療が忙しく、治験や臨床試験を考える余裕がない
 - ・計画を立てるのに莫大な時間と費用が必要である
3. 治験や臨床試験が見つかってもしも……
 - ・適応基準に合わない。除外基準に相当する
 - ・対象施設でない
 - ・患者さんから拒否されることも

**特に小児では使える薬が少ない
—小児薬の開発は遅れている—**

小児の使用方法が定まっている薬は少ない



「効能又は効果／用法及び用量」に「小児」を含む 平成27年5月現在



崎山美知代 第5回小児治験ネットワーク実務者会議(2017年1月29日)より

小児用薬剤は剤型が難しい



日本薬局方第15改正 製剤総則より

- 経口する薬剤
 - カプセル剤: 硬カプセル、軟カプセル
 - **経口液剤**: エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、芳香剤、リモナーデ剤
 - **シロップ剤**: シロップ用剤 (**ドライシロップ**)
 - **顆粒剤**: 発砲顆粒剤
 - **散剤**
 - 錠剤: 口腔内崩壊錠、**チュアブル錠**、発砲錠、分散錠、溶解錠 (素錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、多層錠、有核錠)
 - 丸剤
 - 経口ゼリー剤

飲みやすい味付

素錠は粉碎して用いる



- **口腔内に適用する薬剤**
- **注射により投与する薬剤**
- 透析に用いる薬剤
- 気管支・肺に適応する薬剤
 - 吸入剤: **吸入エアゾール剤**、**吸入液剤**、吸入粉末剤
- 目に投与する薬剤
 - **眼軟膏剤**、**点眼剤**
- 耳に投与する薬剤: **点耳剤**
- 鼻に投与する薬剤: **点鼻剤**
- 直腸に投与する薬剤: **坐剤**、直腸用半固形剤、**注腸剤**
- 膣に投与する薬剤
- 皮膚に投与する薬剤
 - **外用液剤**、**クリーム剤**、ゲル剤、外用固形剤、**スプレー剤**、**貼付剤**、**軟膏剤**



小児の用法・容量の決め方は複雑



- 体重で使用量が決められている薬
多くの小児薬
- 体表面積で使用量が決められている薬
抗腫瘍薬(抗がん剤)など
- 年齢で使用量が定められている薬
ザイザルシロップ®などの抗アレルギー薬
イナビル®(インフルエンザ)
ホクナリンテープ®(気管支喘息、気管支炎など)
- 小児、成人で使用量が変わらない薬
インターール吸入液®(気管支喘息)



添付文書上の小児の記載も複雑



新生児、乳児、幼児又は小児とはおおよそ以下を目安とする。ただし、具体的な年齢が明確な場合は「〇歳未満」、「〇歳以上、〇歳未満」等と併記すること。なお、これ以外の年齢や体重による区分を用いても差し支えないこと。

新生児	出生後 4 週未満
乳児	生後 4 週以上、1 歳未満
幼児	1 歳以上、7 歳未満
小児	7 歳以上、15 歳未満

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」
労働省医薬・生活衛生局 平成 29 年6月8日

記載例

ザイザルシロップ0.05% [小児]

通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5mL(レボセチリジン塩酸塩として1.25mg)を1日1回経口投与する。

通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5mL(レボセチリジン塩酸塩として1.25mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5mL(レボセチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。



小児の難病は希少疾患が多い



脊髄性筋萎縮症(SMA)

脊髄および下位脳幹における進行性の運動ニューロンの脱落を特徴とする疾患であり、重症で進行性の筋萎縮や筋無力を引き起こす。最も重篤なタイプのSMAの患者さんは最終的に麻痺状態となり、呼吸や嚥下など生命維持のための基本的な身体機能に支障をきたす恐れがある。

10万人に1~2人 出生数 94.6万人(2017年) ⇒ 年10~20人

(乳児型)脊髄性筋萎縮症の治療

- ・スピンラザ® 髄注(ヌシネルセンナトリウム) 1瓶の薬価 932万円 年3回
- ・ゾルゲンスマ® 点滴静注(オナセムノゲン アベパルボベク)
1患者当たり 1億6,707万7,222円

人工呼吸など対症療法に生涯に掛かる費用を考えると、これらの薬品の方が安価とも言われているが……

企業の開発リスクは高い

Therapeutic orphan (治療上の孤児)



- 小児医薬品は需要が少ないために、企業にとっては採算性も少なく、開発が困難な薬を Therapeutic orphan (治療上の孤児) と呼ぶ
- そのために、使われている薬に代わる薬を比較的容易に(各施設で承認を得て)小児科に使用できるようにしたい

2018年4月、臨床研究法の施行により、これまで倫理指針などのガイドラインにより行われていた小児の適応外医薬品を用いた臨床試験にも法による規制が行われるようになった



臨床試験の専門家としての仕事

プロジェクトマネージャーの仕事



1. アカデミア発の医薬品、医療機器、再生医療等製品に係る以下の業務
 - 1) 実用化のための開発戦略作成、並びに臨床試験開始に必要とされる**前臨床試験**(品質、安全性など)の**計画作成と実施支援**
 - 2) 医師主導治験等の臨床試験開始のための**規制当局等との折衝**、並びに試験物概要書、試験計画書等の**専門文書の作成**
 - 3) 医師主導治験等の**臨床試験実施における支援**
 - 4) 上記活動のための**研究費(戦略的資金)獲得のための研究者への支援**
2. 名古屋大学内外のアカデミア発の研究開発シーズの発掘および育成
3. アカデミア発シーズの共同研究の推進, 並びに連携企業とのマッチング活動の支援
4. 名古屋大学における臨床研究従事者等への教育への参加



医師の苦手なことがすべてハードルに

1. 契約に関する知識が少ない

- ・仕様書、見積書、発注書、請求書、納品書などを作成しても不備が多い
- ・企業との交渉に慣れていないことから企業の言いなりになることも多い

2. 法令に関する知識が少ない

- ・法令より医の倫理に頼ろうとすることが多い
- ・計画書などに感情的な要素が含まれやすい

3. 品質管理、品質保証、品質マネジメントなどに関する知識が少ない

- ・医師の職場にも導入が図られているが、まだ一般的ではない



・臨床試験の計画の段階

- ・ニーズの高い臨床試験を計画することが出来る
- ・無理のない実現性の高い計画を立てることが出来る
- ・逸脱しやすい状況(クオリティマネジメント)を把握しやすい

・臨床試験実施の段階

- ・被験者(患者さん)の直の声を聴くことができる
- ・診療録(カルテ)の扱い方になれている
- ・データの異常(有害事象、誤記録)に気が付きやすい

臨床医だからできること

⇒CRCの方々が既に行っていること、得意なところ

⇒計画の段階からCRCの関与があればもっと良い臨床試験が・・・

⇒クオリティマネジメント計画書などで早期にCRCの関与ができる機会が増えていることに期待

行政や臨床検査科での仕事が役に立ったこと



治験の場合、医師主導治験でも一般の血液検査や生化学検査のようなものでも、自施設で検査ができず、GCP基準の専門の会社に依頼しなければならなかった

運搬などにより精度の低下や医師主導治験の費用の高騰に繋がっていた



大学病院や専門病院では検査に関する精度管理は重要視されており、ISO、CAP、CLIAなどの基準で管理が行われている



自施設の検査結果を使用できないか厚生局の時の上司に紹介していただき厚労省の担当の方に相談



約1ヵ月後に「事務連絡治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について」の事務連絡



事務連絡
平成 25 年 7 月 1 日



各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について

治験の実施に当たっては、治験の信頼性及び被験者の安全性確保のために、検査データの信頼性を確保することが重要であり、「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」（平成 24 年 12 月 28 日付薬食審査発 1228 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。）においても、治験に係るデータが信頼できることを保証するため、検査機関における精度管理等を保証する記録等を確認することとされています。また、国際共同治験の増加等に伴い、国際的整合性を踏まえた検査データの信頼性の確保の重要性が高まっているところです。

今般、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医師主導治験等の運用に関する研究」において、治験における臨床検査等の精度管理に関する検討がなされ、研究報告書がとりまとめられました。

つきましては、本研究報告書を踏まえ、治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方を別添のとおりとりまとめましたので、業務の参考として、貴管下関係業者及び医療機関等に対し周知いただきますよう御配慮願います。



大学病院や基幹病院などの外部
評価による精度管理を行っている
施設の臨床検査データは、医師主
導治験の場合はそのまま使用でき
るようになった

等により、自施設の検査データも
利用できるようになる。

- ・当該検査データが評価上極めて重要な検査項目等)には、第三者機関による認証等を取得して検査機関において、国内外の規制当局の要求事項も満たす高い精度管理体制の下、中央一括測定を行う。
- ・中央一括測定に適さない項目や被験者の安全性を確保するために測定する項目は、適切な精度管理の下、各医療機関で測定する。
- ・国際共同治験や医師主導治験をはじめとした治験又は臨床研究を積極的に実施している医療機関では、当該医療機関の検査精度を確保するため、ISO15189等の外部評価による認定を取得する。
- ・治験依頼者や自ら治験を実施しようとする者による測定等に用いた機器の校正・保守点検記録の確認の必要性は、治験における当該評価項目の重要度に応じて判断すべきである。
- ・精度管理や校正・保守点検に関する記録については、必要時に確認できるよう、治験の記録としても適切に管理できる体制が必要である。