

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12715

研究課題名（和文）先進医療Bの薬事承認申請活用に関する品質確保のための研究

研究課題名（英文）Quality management of Advanced medical care clinical research under Clinical Trial Act for pharmaceutical approval application

研究代表者

櫻井 淳（Sakurai, Jun）

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：30444657

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、先進医療Bの臨床開発シーズをテーマに、PMDAや厚生労働省等の規制当局での議論を踏まえ、薬事承認申請を効率化するための品質レベルを明確にすることである。令和2年度から令和5年度まで、品質リスクマネジメントの手順書や様式の作成、モニタリングやデータマネジメントの品質向上、特定臨床研究の薬事申請への利活用方法の検討などを行った。本研究により先進医療Bの品質レベルが明確となり、試験の効率化と低コスト化が図られた。また、スタッフの教育やガイドラインの整備も行われ、組織全体としての品質管理の意識が向上した。さらに、先進医療2試験の支援を継続し、品質リスクマネジメントの実行性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「先進医療Bを含む特定臨床研究」の位置づけを明確化し、規制当局との議論の上で試験実施前から品質レベルを一定に保つことで、臨床研究の実施にかかる無駄な品質維持コスト（オーバーコスト）を避け、かつ研究支援業務の効率化を図ること、並びに試験結果を今後の臨床研究やシーズの研究開発に活かし、「開発の手戻りを回避」して開発コスト低下を図ることが可能となる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to clarify the quality level for the efficient application of regulatory approval for advanced medical care B, taking into account discussions with regulatory authorities such as the PMDA and the Ministry of Health, Labour and Welfare. From fiscal year 2020 to 2023, we developed procedural documents and forms for quality risk management, improved the quality of monitoring and data management, and examined methods for utilizing specified clinical trial data for regulatory applications. This research clarified the quality level of advanced medical care B, leading to more efficient and cost-effective trials. In addition, staff training and guideline development were conducted, improving the overall awareness of quality management within the organization. Furthermore, we continued to support advanced medical care 2 trials and verified the executability of quality risk management.

研究分野：医薬品評価学

キーワード：臨床研究法 特定臨床研究 先進医療 品質マネジメント 薬事承認申請

1. 研究開始当初の背景

岡山大学は、文部科学省の「橋渡し研究戦略的推進プログラム」拠点として、また厚生労働省が承認する「臨床研究中核病院」として、アカデミア発の革新的医療技術の実用化に向けたシーズ育成と臨床開発に注力してきた。新医療研究開発センターを設置し、医師主導治験や臨床研究の支援業務を行っている。平成 25 年以降、岡山大学病院が主幹となる医師主導治験は 11 試験であり、これらの治験は新たな医療技術の開発とその実用化に不可欠である。平成 30 年 4 月に施行された「臨床研究法」により、未承認医薬品等を用いた臨床研究は「特定臨床研究」として実施されることとなり、これらの研究は薬事承認申請の根拠となりうるものである。

米国ではすでにアカデミアが行う臨床研究、治験の実施にあたっては ICH-GCP E6 ガイドライン準拠の臨床試験が実施され、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration;FDA)がその実施状況を管理している。試験の品質レベルについても一定の基準を定めており、FDA 自らが「Guidance for Industry」と呼ばれる文書を発出し、製薬・医療機器開発等における基礎的研究から治験実施に資する施策と品質レベルの考え方を提案している。一方、本邦では主に厚生労働省、医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency;PMDA)がその役割を担っているが、医薬品/医療機器/再生医療等製品 GCP 省令準拠のいわゆる「治験」の品質について言及しているのみであり、特定臨床研究の成果を薬事承認申請の根拠資料として効率的に活用するための具体的な品質レベルについては未だ明確になされていない(学術的問い)。折しも「臨床研究法案に関する附帯決議(第 193 回国会閣法第 56 号 附帯決議)」等において、「三 医薬品、医療機器等の開発を推進するため、治験と臨床研究の制度区分と活用方法を明確化して、臨床研究を促進するとともに、臨床研究で得られた情報を、医薬品、医療機器等の承認申請に係る資料として利活用できる仕組みについて速やかに検討すること。」と明記された。

これら国内外の動向、背景を踏まえると、今後実施される「先進医療 B を含む特定臨床研究」の位置づけを明確化し、規制当局との議論の上で試験実施前から品質レベルを一定に保つことで、

- ・臨床研究の実施にかかる無駄な品質維持コスト(オーバークオリティ)を避け、かつ研究支援業務の効率化を図ること
- ・試験結果を今後の臨床研究やシーズの研究開発に活かし、「開発の手戻りを回避」して開発コスト低下を図ること

が可能となると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、岡山大学病院が主幹となる先進医療 B の臨床開発シーズをテーマに、PMDA や厚生労働省等の規制当局での議論を踏まえ、薬事承認申請を効率化するための品質レベルを明確にすることである。特にモニタリングとデータマネジメントの品質向上を図りつつ、低コストで一定品質の試験データを創出する方法を検討する。これは、本邦の ARO としては独創的な研究領域であり、臨床研究中核病院が他大学に先駆けて取り組むべき課題である。

3. 研究の方法

本研究では、以下のマイルストーンを設定し、それぞれの段階で具体的な活動を行った

3.1 マイルストーンの設定と初年度の活動

- 令和 2 年度: ARO で支援する先進医療 B の品質レベルの策定を行い、特定臨床研究としての品質向上方法を 1 件以上に適用した。モニタリング、データマネジメントの 2 つにおいて岡山大学病院新医療研究開発センター (ARO) 内で分野横断的に協議した。さらに、PMDA の信頼性 基準並びに ARO の QMS 監査の考え方を踏襲し、ARO 関連 SOP のオーナーシップの明確化を行った。2021 年に向けて特定臨床研究を含む臨床研究プロジェクト実施前 の、Quality management 計画書、リスク評価表の作成を行うことを確認した。

さらに、本研究を適応する先進医療 B 2 試験の支援を継続して行い、かつモニタリング計画書を改訂する等、品質リスクマネジメントの実行性を確認した。

- ・膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法: 多施設共同前向き介入研究 (jRCTs061200016)
- ・国内完結型個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究 (jRCT1062200037)

3.2 継続的な品質向上と評価

- 令和 3 年度: 臨床試験実施計画書の作成において、部門間の品質確保レベルが一定でないことに対するマネジメントとして、臨床試験実施計画書作成のフロー と、リスクコミュニケーションを見直した。ツールとして、Data Process check、リスク特定 / 分析シート、試験コンセプトシート、品質マネジメントに関する 計画書及び手順書、プロトコルレビューマニュアル、症例報告書ひな形の各文書をフォーマット化した。また統計解析責任者に対して先進医療 B を含む臨床試験 全般の品質マネジメントの考え方を統計解析責任者の視点で解説してもらい、QMS の視点でスタッフの教育を行った。

さらに、本研究を適応する先進医療 B 2 試験と未承認医療機器特定臨床研究 1 件の支援を継続して行い、品質リスクマネジメントの実行性を確認した。

3.3 方針に基づく品質レベルの見直し

- 令和 4 年度: 特定臨床研究において Risk-based approach (RBA) を実装するための基本的手順及び標準業務手順書「Risk Based Approach に関する手順書」を確定した。さらに、プロジェクトに自ら治験を実施する者が治験期間を通じ適切な QRM (Quality Risk Management) を実行していくための「品質リスクマネジメントに関する手順書」及び付随する様式として「品質リスクマネジメント計画書 (Integrated Quality Management Plan: IQRMP)」、「QTL (Quality Tolerance Limit: 品質許容限界) 定義書」、「リスク管理表」、「リスクレビュー報告書」等のそれぞれひな形も確定した。さらに、昨今の特定臨床研究の薬事承認申請 への利用に関する通知の理解や、QMS の視点でスタッフの教育を行った。

さらに、本研究を適応する先進医療 B 2 試験の支援を継続して行い、品質リスクマネジメントの実行性を確認した。

3.4 薬事承認申請に至る考え方の整理

- 令和 5 年度:これまで国、アカデミア、企業等でディスカッションされてきた、特定臨床研究の在り方や、未承認医薬品等による特定臨床研究を薬事承認申請 に利用した事例についてのレビューを行い、GCP 省令と臨床研究法施行規則の相違点や、今後先進医療や特定臨床研究を承認申請に利活用する場合の留意事項等について、文献等を参考に検討し、その結果をセミナー等で公表した。また公表にあたって研究グループ内で、現状の規制における留意点や、実際の運用に落とし込む場合の品質リスクマネジメントの在り方等について議論した。特定臨床研究を薬事承認申請に利活用するためには、臨床研究法施行規則と医薬品の臨床試験の実施の規準に関する省令(GCP 省令)の比較検討、並びに特定臨床研究、および先進医療 B における臨床試験の対象疾患に関する検討が必要と考えられた。

4. 研究成果

4.1 先進医療 B の品質レベルの明確化

特定臨床研究として実施する先進医療 B の品質レベルが明らかとなった。これにより、試験の効率化と低コスト化が図られ、開発初期の臨床試験を先進医療 B として実施する可能性が高まることが想定された。

また、試験計画の立案段階で、得られる結果を薬事申請に利活用することを前提とする場合は、治験として実施することが原則であるものの、悪性腫瘍、神経疾患、内分泌疾患、自己免疫疾患、小児疾患、およびそれらの疾患で希少なもの、さらに、企業主導の治験の実施が困難な疾患(小児疾患全般や急性期疾患、救急医療など)については、特定臨床研究で得られた試験成績の薬事申請への利活用を考慮することが望ましいと考えられた。

4.2 教育とガイドラインの整備

特定臨床研究の薬事承認申請への利活用に関する通知の理解や、QMS の視点でスタッフの教育を行った。これにより、組織全体としての品質管理の意識が向上することを確認した。

4.3 品質リスクマネジメントの実行性の確認

先進医療 B2 試験の支援を継続し、本研究で整備した特定臨床研究に対する品質リスクマネジメントの実行性を確認した。これにより、リスクを管理し、試験の品質を保つための具体的な手法を確立した。

(謝辞)

本研究の実施にあたって指導、助言をいただいた、新医療研究開発センターデータサイエンス部 倉本宏美氏、吉田道弘氏、山本満寿美氏、プロジェクト管理室 丹 浩伸氏、岩根 理氏、信頼性保証部 佐藤善弘氏、次世代医療機器開発部 仙石喜也氏、治験推進部 難波志穂子氏、京都大学医学部附属病院 中林正祥氏、広島大学病院 平松信祥氏に深謝申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 櫻井 淳
2. 発表標題 医療機器開発の最適化～国内から開発の灯を絶やさないために
3. 学会等名 第5回実践に基づく医療イノベーション研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井 淳
2. 発表標題 医師主導治験のプロジェクトマネジメント
3. 学会等名 奈良県立医科大学令和4年度 第4回臨床研究セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井 淳
2. 発表標題 医療機器を用いた臨床研究の計画から実施まで
3. 学会等名 広島県令和4年度「人を対象とする医学系研究に関する教育・研究セミナー」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井 淳
2. 発表標題 アカデミアとの産学共創製品開発 製品仕様、資金調達、上市后まで
3. 学会等名 北海道大学病院 医療機器開発推進センター 令和4年度 人材育成スタートアップコース
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井 淳
2. 発表標題 臨床研究・治験に関するニューノーマル
3. 学会等名 ARIA2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 新規デバイスの開発と承認 - 具体的な事案、今後の展望を交えて
3. 学会等名 第50回日本IVR学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 臨床研究法は医療機器開発を加速できるのか
3. 学会等名 第4回実践に基づく医療イノベーション研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 岡山大学における産学共創イノベーション創出の取組
3. 学会等名 RA協議会第7回年次大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 Sustainable Development of 若手統計家
3. 学会等名 ARO協議会第8回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 がん研究におけるHybrid研究者
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 ロボット穿刺技術の開発と薬事承認
3. 学会等名 第49回日本IVR学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 医薬品開発のプロジェクトマネジメント1
3. 学会等名 PharmaTrain教育/PRPコース（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 医薬品開発のプロジェクトマネジメント2
3. 学会等名 PharmaTrain教育/PRPコース（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 臨床研究におけるプロジェクトマネジメントの本質と適用
3. 学会等名 令和2年度 上級者臨床研究コーディネーター養成研修（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 医療系における産学連携の実際
3. 学会等名 医療機器開発特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 特定臨床研究の実施体制・審査体制
3. 学会等名 2020年度 治験・倫理委員会委員研修（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井淳
2. 発表標題 岡山大学病院における産学共創イノベーション創出の取組
3. 学会等名 岡山大学スタートアップ・新規事業創出強化セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	四方 賢一 (Shikata Ken-ichi) (00243452)	岡山大学・大学病院・教授 (15301)	
研究分担者	堀田 勝幸 (Hotta Katsuyuki) (70379816)	岡山大学・大学病院・教授 (15301)	
研究分担者	大野 彩(木村彩) (Ono Aya) (20584626)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	加藤 有加 (Kato Yuka) (50544904)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------