

健康・医療イノベーション・マネジメント教本

福島 雅典 永井 洋士 猿渡 昌子 細田 綾乃
西村 秀雄 山中 敦夫 城野 隆子 河野 健一
中谷 英仁 鍵村 達夫 松山 琴音 西村 勉

公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

Medical Innovation Management: Principle and Practice

Masanori Fukushima Yoji Nagai Shoko Sawatari Ayano Hosoda

Hideo Nishimura Atsuo Yamanaka Takako Jyouno Kenichi Kono

Eiji Nakatani Tatsuo Kagimura Kotone Matsuyama Tsutomu Nishimura

Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

Abstract

With the establishment of a new organization from FY 2015, our country shall be taking a whole new approach in accelerating research and development in the field of medical and health care. The keyword is PDCA (Plan-Do-Check-Action), along with unified and consolidated management. We have described in this manuscript comprehensive knowledge and know-how we have fostered through supporting the national programs by MEXT (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology) and MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) in the past decade, such as “Coordination, Support and Training Program for Translational Research”, “Translational Research Network Program”, “Specified Disease Treatment Research Program”, and “Early/Exploratory Clinical Trial Center Development Projects”. Additionally, we have verified and summarized what we need to do to assure quality and gain more productivity from clinical studies in the chapter titled “Expansion and reinforcement strategy of basic research for the sustained creation of innovation”. It will be our pleasure if our work will serve as a useful reference to those concerned.

Key words

PDCA Management, translational research (TR), innovation, project management

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2014 ; 42 : 241-394.

健康・医療イノベーション・マネジメント教本

目次

はじめのことば 福島 雅典 244

第Ⅰ章

医療イノベーション・マネジメント総論

(独)日本医療研究開発機構による一元管理・一貫管理の確立のために

..... 福島 雅典 245

1. はじめに／2. ライフサイエンス・イノベーション創出の原理と枠組み／3. イノベーション創出国家プログラムの実際と成果／4. 新たな地平へ — 世界最強のイノベーション立国に向けて／5. 大学の基盤強化のために — まとめにかえて

第Ⅱ章

ライフサイエンス分野におけるイノベーション創出拠点形成マネジメント

..... 永井 洋士, 福島 雅典 267

1. はじめに／2. 橋渡し研究支援推進プログラム／3. 橋渡し研究加速ネットワークプログラム／4. 今後の方向性／5. まとめ (資料一覧目次 281)

第Ⅲ章

プロジェクトマネジメントオフィス運営 — 基本と実践 —

..... 猿渡 昌子, 細田 綾乃, 西村 秀雄, 山中 敦夫 307

1. はじめに／2. PDCAサイクルによるプロジェクトマネジメントの実施／3. 各業務の運用手順／4. 電子システムによる事業管理／5. まとめ

第Ⅳ章

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, 福島 雅典 316

1. はじめに／2. PDCAの方法論／3. サイトビジット (拠点調査) の標準化／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)／5. おわりに

第V章**ライフサイエンス統合管理システム**

..... 城野 隆子 333

1. はじめに／2. JIROSのシステム概要／3. このシステムが実現できること／4. R&Dパイプライン管理システムの運用／5. おわりに

第VI章**知財管理経営事始め — 橋渡し研究支援の経験から —**

..... 山中 敦夫 338

1. はじめに／2. 知財獲得の強化策について／3. 知財活用の推進策について／4. 知財管理経営の重要性／5. おわりに

第VII章**臨床試験信頼性保証について — データサイエンス原論 —**

..... 河野 健一 359

1. はじめに／2. GCPの原則／3. データの品質マネジメント／4. 電子システムの信頼性確保／5. 原資料マネジメント／6. 臨床試験の品質マネジメント／7. おわりに

第VIII章**臨床研究における第三者による投稿前の論文監査****— 臨床研究データ操作事件における信頼性保証調査の経験から —**

..... 中谷 英仁, 鍵村 達夫 372

1. はじめに／2. 論文監査に必要な情報・資料とその関係／3. 情報・データ操作の可能性と監査実施の可能性／4. 監査手順とその際の留意点／5. 適用結果／6. 考察／7. 結語に代えて

第IX章**持続的イノベーション創出に向けて — 基礎研究の拡充・強化のために —**

..... 西村 秀雄, 松山 琴音, 西村 勉, 福島 雅典 382

1. はじめに／2. 日本のアカデミアの医薬品開発力の現況／3. 世界大学ランキング／4. 持続的イノベーション創出のための施策／5. おわりに

おわりに 福島 雅典 394

はじめのことば

福島 雅典

どんなよい種（シーズ）であろうが，荒地では育たない。雑草をとって，畑を耕し，水をやり，それでようやく種を蒔いて育てることができる。子供でも判る道理である。

今は昔，ちっとも大学からは基礎研究の成果が患者さんのもとに届かない，そんな事があった。研究費が十分ではないのではないか，そんな意見もあった。でも，育つべき環境を与えない限り種は芽を出すことはないし，育つわけもない。苗は雨の日も風の日もこまめに世話をしないとうまく実をつけるまで育てられない。水をやりすぎれば腐ってしまう。油断をしているとすぐ雑草が生える。そして，果実は食べられるものでないといけないし，しかるべき店で売られなければ消費者の手元に届くことはない。アカデミアにおいてシーズを育てイノベーション創出するのは，お百姓さんが畑を耕して，そこに種を蒔いて水をやり，精魂込めて育て，そして長い年月の後に漸く実りを収穫してしかるべき店に出荷するのと変わらない。

平成19年に開始された文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムにおいて，アカデミアにシーズ開発の基盤を形成し，シーズ開発が円滑に行われるように，PD/PO，文部科学省と綿密な連携のもとに私たちはサポート機関としてPDCAマネジメントの実務を行ってきたが，その心は今述べたお百姓さんの仕事の比喻そのままである。拠点形成は種を蒔くための畑づくりだ。千里の道も一歩から。そして，各シーズの開発，治験開始までの道のりも桃栗三年柿八年，という具合だ。何も難しいことではない。武士訓に詠む。何事もならぬといふはなきものをならぬといふは為さぬなりけり。

今ここに，日本医療研究開発機構がどのようにプロジェクトマネジメントすればよいか，PDCAマネジメントの参考のために，私たちの行ってきた事柄をそのまままとめたのが本編である。加えて，臨床研究の信頼性保証のための基本について，またこれからより多くのよい実りが収穫できるように，そのために何をしなければならないか，そのことについての論，「持続的イノベーション創出に向けて—基礎研究の拡充・強化のために」も加えた。本編が諸氏の参考になれば幸いである。

第 I 章 Overview of Medical Innovation Management

医療イノベーション・マネジメント総論

(独)日本医療研究開発機構による 一元管理・一貫管理の確立のために

福島 雅典

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

センター長 兼 研究事業統括 Director and Chairman

2015年度よりわが国は新独法、日本医療研究開発機構のもとまったく新しい体制で健康・医療分野の研究開発に臨むことになる。キーワードはPDCA (Plan-Do-Check-Action)、一元管理、一貫管理である。本章では医療イノベーション創出に必要なマネジメントにかかる基本的知識について、我々の過去10年にわたる実務経験(文部科学省と厚生労働省によって進められてきた、がんトランスレーショナル・リサーチ事業、橋渡し研究支援推進プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラム、難治性疾患克服研究事業、早期・探索的臨床試験拠点整備事業)で培った知識とノウハウをもとに論ずる。本章は3つの章から構成される。

1. ライフサイエンス・イノベーション創出の原理と枠組み
2. イノベーション創出国家プログラムの実際と成果
3. 新たな地平へ — 世界最強のイノベーション立国に向けて

わが国は科学と技術をもって立国の礎とする。本章はイノベーション創出のマネジメント概要を説くが、心は、科学力の根幹的強化にある。

科学力は国之大事也。死生之地存亡之道。不可不察也。

1. はじめに

折しも2014年5月30日、独立行政法人日本医療研究開発機構法が参議院を通過、即日施行となった¹⁾。よって、2015年4月1日からは、いわゆる日本版“NIH”、新独立行政法人日本医療研究開発機構が予算を一元的に管理、健康医療関連研究に対しPDCA (Plan-Do-Check-Action) サイクルをまわして、イノベーション創出を推進することになる。本稿は2013年6月14日に政府より示された日本再興戦略²⁾に指示されるPDCAマネジメントについて、私共の経験をもとに、何をいかに

すればよいかまとめたものである。プログラム・ディレクター (PD)、プログラム・オフィサー (PO)、ならびに関係諸氏は本テキストを見れば、おおよそアカデミアにおけるイノベーション創出にかかるPDCAマネジメントについてオリエンテーションは得られるであろう。

さて、導入として最も基本的なことを踏まえておきたい。それは、5W1Hである。全ての原点はここにある。何を、どう考えて、どう行動するか (What, How)。ともすると最近こういう“人の振舞い”の基本が忘れられてしまっている。一番忘れられているのが、Why「何のために」、ということである。何事も常に、「何のために、何をど

のように」、是をしっかりしておかないとうまくいかない。次に、誰が・いつ・どこで、と問いかける、答えはYOU！NOW！今でしょう！今ここである。何事も自分の拠って立つところというのが原点である。これは日本の将来、否、すでに現実となった未来を見つめたときに、断固、各人が今から実践していかなくてはならないこと、「要介護とならない」ということ、是である。全てをそこに集約させていかないとこの国は滅びることになる。

現実とビジョン、そしてアプローチを次に明らかにするが、日本は課題先進国としてトップを走っていることをよくよく認識すべきである。少子超高齢化社会、これはわが国にとってチャンスなのである (Table 1-1)。これをいかにして解決するか、第二次安倍内閣は健康寿命延伸という目標をたてたが³⁾、これを紐解くと要介護ゼロ社会の実現、言い換えれば、百歳現役ということであり、今を生きる我々が、その未来を創っていかねばならない。そこで日本医療研究開発機構に求められるのはそのビジョンを実現するイノベーション創出、である。すなわちイノベーション創出によって健康寿命を延伸し、併せて健康関連産業の活性化につなげていこう、こういうことである。

どこで誰が？それをどのようにして実現するか？ARO (Academic Research Organization) を構築することが、一つの回答である。すなわち、ARO機能によって、アカデミアにおける基礎研究から開発研究、臨床研究を通じた一貫通貫、一元管理によって実現可能となる。奇しくも第一次安倍内閣のとき、総合科学技術会議で当時(株)三

菱重工の社長、日本工学会の会長であった柘植綾夫先生が、一元管理・一貫管理すべきであることを指摘されたのであった⁴⁾。私は文部科学省 (以下、文科省) のプログラムにおいてそれを全面的に適用した。その間培ってきたノウハウと経験の概略がこの教本である。結論ははっきりしている。(独)日本医療研究開発機構が適切にデザインされた科学研究費の公募要領と申請様式、レギュラトリーサイエンスに則した厳密な審査、それから厳格なプロジェクト・マネジメント、を適用するならば、わが国は世界最強の医療イノベーション国家となるであろう。

かつてアカデミック・フリーダムよろしく、必須の研究開発PDCAマネジメントは、全くなかった。PDCAマネジメントを初めて適用したのが2007年度より開始された文科省による橋渡し研究支援推進プログラムである。10年前頃までは、何もかもうまくいっていなかった。それで政府も焦った、イノベーション云々と、うまくいかなかった理由ははっきりしている。三つ重要な要素が欠落していた。一つはマネジメント、経営がなかった。大学もナショナルセンターも、(独)理化学研究所も含めて、恒常的にイノベーションを生む経営はできていなかった、というのが私の率直な見方である。もう一つはサイエンスがない。科学・技術立国が国是であるにも関わらず、臨床科学のパラダイム、原理と方法、そしてインフラが理解されていなかった。イノベーション立国というならば根幹は特許である。医薬品、医療機器産業は特許ビジネスである。科学の成果は強い特許に結実させねばならない。この道理をわきまえていなかった。この現代科学・技術の厳しい現実をよくよく理解しないとイケない。次にもう一つ、しかるべき法律がなかった。しかしながら日本はこれを既にクリアしたのである。2003年、厚生労働省 (以下、厚労省) は薬事法改正で医師主導治験、インベスティゲーター・スポンサード・INDを認めたのである。ここで法の欠陥は解決された。だからマネジメントを適用すれば、一気に進む。そういう理である。これを日本医療研究開

Table 1-1 現実とビジョン、そしてアプローチ

★少子・超高齢化社会 — 日本は課題先進国
★  健康寿命延伸 = 要介護ゼロ社会の実現 = 百歳現役
★イノベーション創出によって

発機構がよく理解した上でオペレーションすればよい、それにつきる。

2. ライフサイエンス・イノベーション創出の原理と枠組み

マネジメント総論として以下、三つの章に分けて解説する。第一に、ライフサイエンス・イノベーションを実現する原理と枠組み、これは科学と法の関係と言ってよい。次にわが国のイノベーション創出国家プログラムの実際と成果、そして、世界最強のイノベーション立国に向けて今後どのようにしたらうまくいくか、の三つである。キーワード、言い換えれば基本的コンセプトを理解できればそれから全て演繹できる。まず一に、何のために？我々のゴールは何か、それは疾病制圧である。前述したように、要介護ゼロ社会を創るために国民が一致団結して、医療イノベーションも含めて、全ての生活、様々な社会の仕組み、インフラも、すべて新たに工夫していかなくてはならない。医療イノベーション創出に科学がどのように貢献できるか、と問いかけ、今こそ英知を結集しなければならない。これからは智慧の時代である。そして、いかにして？最後にどのようにその智慧をインテグレートするかを述べる。

科学・技術と法の理は、法に依って科学を實踐し、科学の進歩によって法を改める、ということである。研究者の自由意志に依ってではない。法に依って適切に定められたルールに則して科学を實踐しない限り、開発研究はできないし、基礎研究さえもそうである。NIH所長のCollins博士によるStatementは真摯に受け止めるべきであろう。それは基礎研究に対して臨床研究に適用されている品質管理、信頼性保証の手立てを講ずるといふものである⁵⁾。わが国には薬事法という立派な法律がある。医療法という立派な法律がある。その上に憲法がある。この法と科学・技術の表裏一体の理、憲法には何と書いてあるか。医療法には何と書いてあるか。同法第16条の3の規定は極めて重要である。特定機能病院を標榜する限りは以

下をせねばならないのである。高度な医療を提供しなければならないし、高度の医療技術の開発と評価をしなければならないし、高度の医療に関する研修を行わなければならない。そして薬事法（注：平成25年11月27日公布から1年を超えない範囲で「政令で定める日」に施行される、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」）には、“この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行なう”云々、とあって“研究開発の促進の為に必要な措置を講ずる”とある。この二つの法律によって医療研究開発は実践されるのである。

これらの法律を良く理解した上で、では科学とは、技術とは、と問いかけてみよう。ここで強調したいのは、科学&技術にまつわる哲学である。科学技術と称している限りはわが国の科学は決して真っ当には発展しないであろう。科学には善悪がない。ただし、技術には善悪がある。アインシュタインの $E=mc^2$ がその典型的な例である。よくよくこの理を考えねばならない。そして、医療研究開発についていえば、基礎の応用が臨床だと言っている限りはそれは無理と知るべきである。パラダイムが違うのである。クリニカルサイエンス、臨床科学は基礎研究、ベーシック・リサーチと同じパラダイムではない⁶⁾（文末資料参照）。臨床科学においては望ましい目標が必ずあってそれに到達する道筋を明らかにして戦略的に実践するのであって、そうでない限り科学としての役割はない。基礎研究の臨床応用、と漠然と考えている限り、実効性はない。基礎研究で一定の結果が出たから臨床に応用すると言っても道は遠い。重要なことは、真のエンドポイントで評価しない限り、有効性について結論は出せないということであり、この摂理を深く知るべきである。例のN社の問題で巷間議論しているが、かの「研究」では、そもそもエンドポイントの設定が甘いし、科学のインフラがない中で、起こるべくして起こったことであり、私が悲しく思うのは、医師も研究者もメディアの方々も、きちんと論文が読めていない

ということである。例えば高血圧のような非致死性の生活習慣慢性疾患に対する内服薬等を評価するのであれば、ランダム化ド・ダブルブラインド（二重盲検）トライアルでない限り、読む価値は半減する。すなわち、マイナス50点。そして、コンプライアンス（服薬遵守）が記載されていないならば、更にマイナス20点。そして、ハードな真のエンドポイントでなければマイナス20点。例えば医師の判断による入院を要する心不全であれば、恣意的に操作できるソフトエンドポイントになってしまう。医師の胸一つ、いかようにでもできるからだ。更にデータセンターが独立していること。独立した統計家がいなければ、マイナス10点。全部合計したら0点である。またそんな論文は沢山ある。わが国は治験以外の、野放し状態

の臨床研究が横行している。そして、臨床論文がまともに読めない、そういう状況で起こったこと、はっきり言えば、つけこまれたのである。臨床試験を実施するならばハードなエンドポイントできちんと結論を得るべきである (Fig. 1-1)。

幸い日本は法律に基づいて要介護かどうか厳格に判断して、登録を実施している国である。だから要介護をゼロにする為のインフラは社会として整っている。これからは国としてのアドバンテージを良くわきまえて、ポピュレーション・ベースで研究を進めていくことが賢明であろう。あらゆる疾患について、その研究が臨床科学の座標軸でもってどこに位置づけられるのかを見極めて資金投入を戦略的に行う必要がある (Fig. 1-2)。

例えば、対象疾患に対してある医薬品を開発しよう、ある医療技術を開発しようとした時に、どこにその開発のポイント、治療学的ないし診断学的ポジションがあるかを座標軸の中で極めておく必要がある。いきなり臨床試験をすればよいというものではない。まず実態調査が行われていない限り、必ず足を踏み外すであろう。そして、疾患登録。がんに関して、ようやく悉皆登録のための法律⁷⁾ができたが、あらゆる重要な病気、国民の将来の負荷になるような、脳卒中、アルツハイマー病、そして難治性疾患は、悉皆登録を直ちにすべきである。がんについてはほぼ征圧の地平は

Fig. 1-1 望ましい目標：予後向上

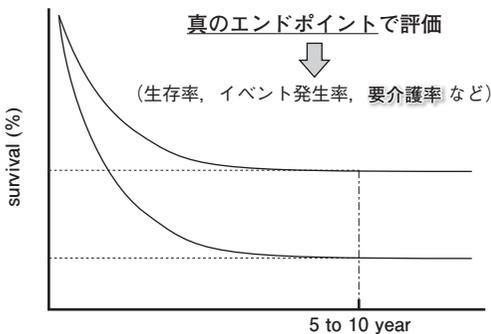
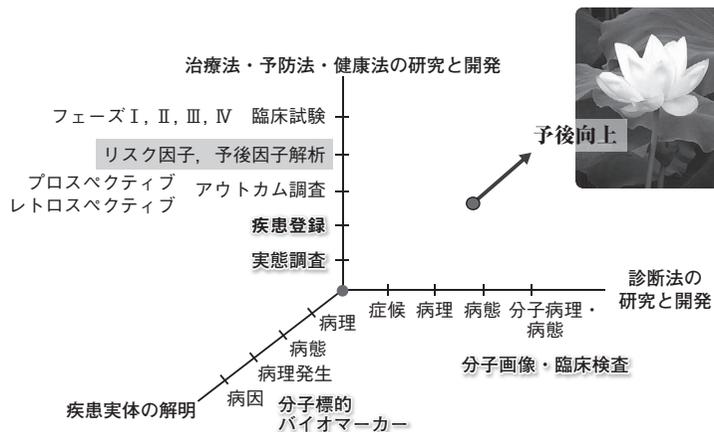


Fig. 1-2 臨床科学の座標軸



見えている。しかしながらアルツハイマー病はまだ皆目分からないところにある。ようやく研究が途についたばかりで、これまでに開発された薬はことごとく失敗していると言って良い。そのような状況にあって、悉皆登録がないというのは明らかに、政策的な失態である。まして希少難治性疾患についてをや、である。実態調査、悉皆登録、そしてアウトカム評価、予後因子の解析。それらのデータ、知識の上に臨床試験を実施する。これは臨床科学のイロハである。全てまとめると次の図に示すようになる (Fig. 1-3)。これを臨床科学のセントラルドグマと呼ぶ。最も合理的な仕組みは診療ベースのリアルタイムEDCシステムによって、治療ガイドラインを厳格に適用して、

State-of-the-Artを実践する診療の悉皆登録と成績調査 (アウトカムリサーチ) を行う。そして臨床試験を繰り返す。このサイクルを回していく。これによって着実に疾病制圧に近づいていくことが可能となる。

次に医薬品の開発を論ずる。医薬品開発ロードマップにおいて病理発生 (pathogenesis) の解明、標的の同定から始まる候補化合物の特定、治験薬 GMP 製造、そして大量生産つまり GMP 製造の実現、これが Step 1、そして非臨床試験。疾患モデル動物で効果を見る。そして安全性を評価する。トランスレーショナル・リサーチの成功の秘訣はモデル動物の capability にある。通常は、この段階から臨床適用へのステップはギャップが大きいから俗に「死の谷」と呼ばれているが、モデル動物の capability を深く洞察して、診断の頻度、水準を理解していたら、つまり前述の座標軸でどのレベルに診断技術というサイエンスがあるかということを理解していたら、死の谷でも何でもなくなるのである。そして、pathogenesis の mechanistic-target が同じであれば、ほとんど成功するといつてよい (Fig. 1-4)。安全性については GLP で可能な限り厳格に評価しなければならない (Step 2)。次に Step 3。アーリーフェーズ臨床試験である。ヒトに初めて適用するファースト・イ

Fig. 1-3 疾病制圧に向けて

— 予後向上・便益/リスクの極大化

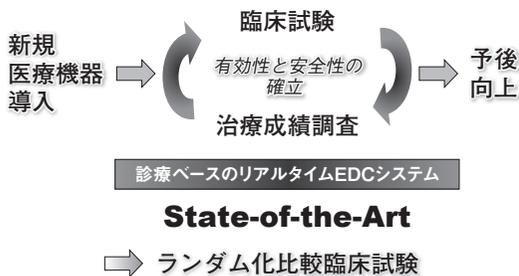


Fig. 1-4 同等性, 内部均一性, 外部妥当性



☆有効性・安全性の評価は、承認段階では常に限定的であり、事後的に実地臨床において検証されねばならない。

ン・マンのトライアルでは、毒性評価とともにPOC取得を狙う。以上のStep 1, Step 2, Step 3を正しく理解することが成功のカギである。特にここで強調せねばならないことは、予後因子、リスク因子をきちんと同定しているか否かが成功の重要な条件となるということである。それら全てサイエンスのレベルとみなすことができる (Fig. 1-5a, b)。乳がんの分子標的薬ハーセプチン[®] (一般名トラスツズマブ) の開発はまさしく秘訣がここにあった。この摂理を理解できれば、このBasic Scienceを強化せねばならぬことは自明である。2004年FDAはこの段階の科学強化の為、クリティカルパスリサーチに関するStatementを公表している⁸⁾。基礎研究でちょっと良いデータが出たからといって、浮き足立ってすぐ、臨床に進めたいなどという幼稚なことを繰り返してはいけない。トランスレーショナル・リサーチ (TR)

はそう難しいものではない。但し、三つのハードルを超えないといけない。表に示す如く、すべて法律で定められているが、これが現代における最高度の科学の要請なのである (Table 1-2)。レギュラトリーサイエンスの求めるところは、深く人間性に根ざしたその時点の最高度の厳密性である。

Table 1-2 トランスレーショナル・リサーチ 3つの壁と法律

<ul style="list-style-type: none"> ● 特許 …… 特許法 知財権／実施権 ● 製剤 …… 薬事法 規格, GMP/GLP ● 治験 …… 薬事法 ICH-GCP
<ul style="list-style-type: none"> ● Documentation & QC ● 事業として実施する
<p>➡ マネジメント</p>

Fig. 1-5a 医薬品開発のプロセス-1 … 戦略的医薬品開発

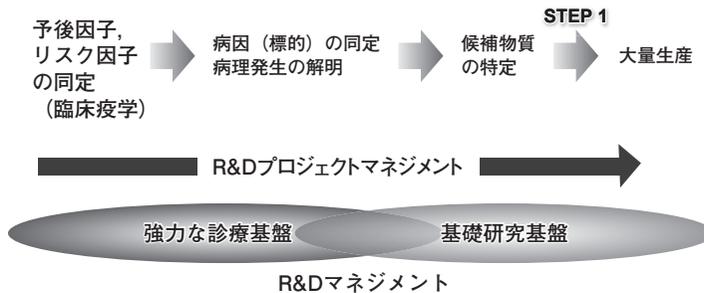
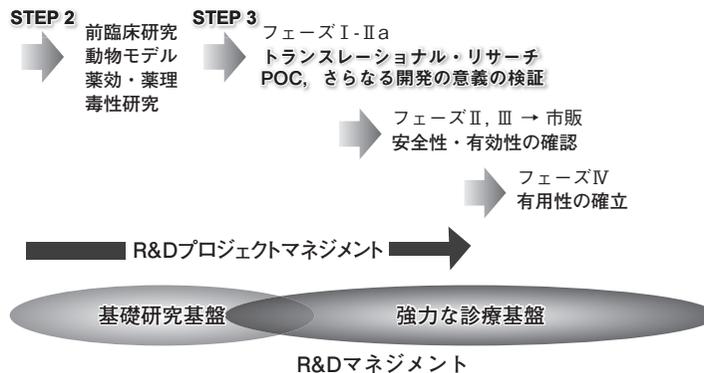


Fig. 1-5b 医薬品開発のプロセス-2 … 戦略的医薬品開発



科学と法の理をよく理解する。そしてマネジメントを適用する。よって事業として実践しなければならぬのである。研究者個人個人が、我流でやりたい放題やっていたはいけぬ (Table 1-3)。繰り返すが、こういう開発研究は個人の関心や興味に駆動される自由な研究ではないということである。事業であり、つまるところ商品開発である。そして、特許ビジネスがその本質といってもよい。臨床研究の指針に関する検討会とかが出来て戯論にふけているが、臨床科学のイロハを知らぬ、データサイエンスの理を知らぬ議論はナンセンスである。「臨床研究に関する倫理指針」などもうやめないとはいけぬ^{9, 10)}。これが足を引っ張っているのである。薬事法外のいわゆる臨床研究など

には一切お金がいかないようにするのが日本医療研究開発機構に課せられた義務である。

3. イノベーション創出国家プログラムの実際と成果

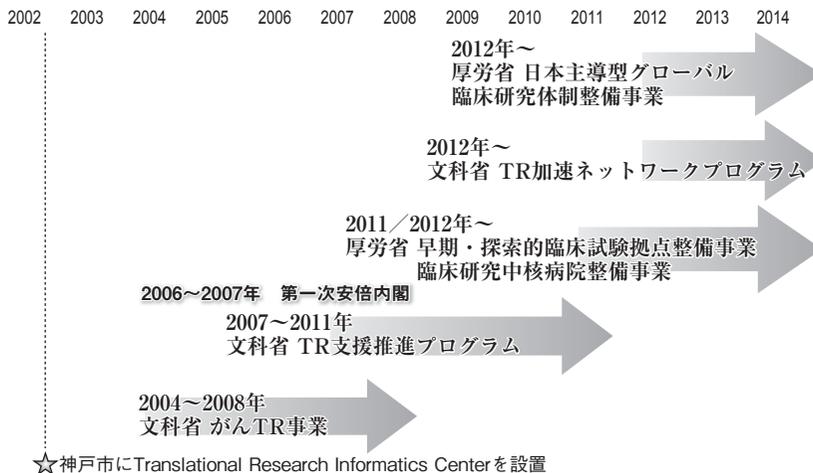
では次に、文科省、厚労省がそれぞれどのように取り組んできたかについて簡単に述べる。奇しくも第一次安倍内閣の時、2007年に文科省は、橋渡し研究支援推進プログラムを開始、その成功に触発されて厚労省は2011年より早期・探索的臨床試験拠点整備事業、2012年より臨床研究中核病院整備事業を開始、そして、2012年に文科省は引き続き橋渡し研究加速ネットワークプログラムを開始、厚労省も同年、グローバル臨床研究拠点整備事業を開始したのであった (Fig. 1-6)。

さて、これらの国家プログラムにおいて、まず手をつけたのが仕様書である科学研究費の公募要領である。ここに初めて、明瞭な目標設定をしたのである。整備する7つの拠点には、各々2件ずつ薬事法に基づいて治験に移行することが課せられた。その為の基盤整備をしていただく。初年度に指示したのは、生物統計家、薬事の専門家、そしてデータマネジャー、最低3人はコアのスタッフとして雇用してもらうことだった。目標が設定

Table 1-3 研究開発 (R&D) とは何か？

<p>医薬品・医療機器・医療技術の研究開発 (R&D) は、そもそも個人の関心・興味に駆動される、自由な研究ではない。市販に向けて、国際的に法律に基づいて当局からの承認取得を前提として、科学と技術を結集して行なう事業 (商品開発) かつ法的プロセスである。</p> <p>薬事法外のいわゆる“臨床研究に関する倫理指針”による臨床研究の通用する世界ではない。</p> <p>➡ 強力なマネジメントが必須</p>
--

Fig. 1-6 わが国アカデミアにおけるイノベーション創出事業の歴史

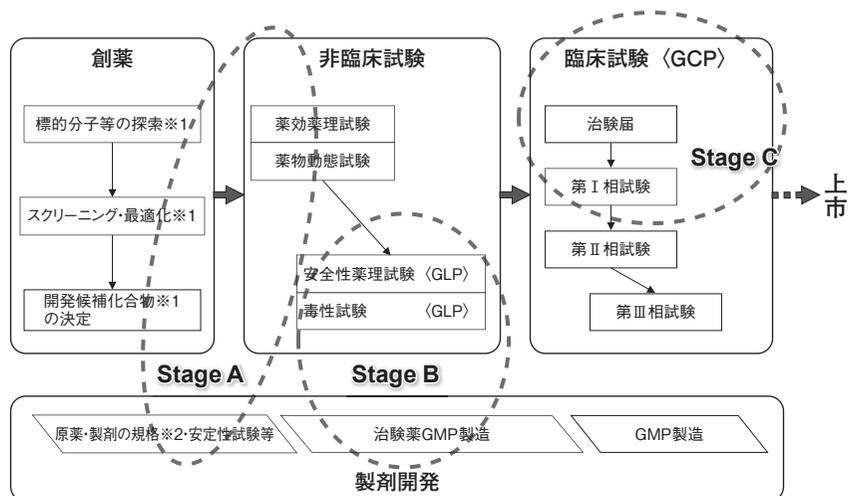


されればそこに至るロードマップもマイルストーンも明らかになり、従って綿密なPDCAが可能になる。サイトビジットを実施して、目標管理し、達成を評価する。これが再興戦略にも詳しく指示されるPDCAである。基盤整備をスケールをもって評価して、各拠点から、大学に知財権がある大学発のオリジナルシーズを最低10件登録していただき、年2回サイトビジットを行って、そして議論しながらゴールに誘導してきたのである。少なくとも2件、治験に入れば基盤整備の動作確認ができる。後は拠点をネットワーク化していけばよい。その結果、2013年10月の時点で治験実施22件、2014年5月15日時点で、31件という実績である。大学では治験はムリでしょう、というのはウソである。医療機器開発と再生医療開発は日本は遅れている、これもウソである。薬事承認されたものが2013年6月末現在7件にのぼっている。医薬品としては、希少難治性疾患である脂肪萎縮性糖尿病を適応とするレプチン。既に塩野義製薬から市販されていることは周知の通りである¹¹⁾。レプチンは橋渡しプログラムの第一号の医薬品承認取得である。全身性脂肪萎縮性糖尿病の

治療薬である。他は医療機器で、次々認証され、5件。こうして、たかだか7年の間に医薬品2件の承認と、医療機器5件認証となっている。現在治験中のものも治験終了に伴い順次承認される見通しである。こうしてアカデミアにR&Dパイプラインは出来上がったのである。今後はこれを俯瞰して、優先順位をつけて、適切に予算投入していけばよい。是こそが日本医療研究開発機構の仕事である。つまりこのようにパイプラインを流れている案件については、レギュラトリー面から合理的指標を容易に設けることができ、客観的、公正に審査すれば何等问题ないところまで来た。次はいかに戦略的に国民利益への還元が大きいものの開発を促進するか、ということである。換言するならば、国家科学・技術経営戦略として、国民利益を深く鑑みてROI(投下資本利益率)をいかに極大にするか、と問いかけることに他ならない。本論点については、詳細な稿を改めたい。さて、前述のStep 1, Step 2, Step 3, が予算投入のクリティカルポイントである (Fig. 1-7)。

レギュラトリーサイエンスに基づいて審査して、まともなものに必要十分な資金を投入すると

Fig. 1-7 開発ステージに応じた予算投入が必要



※1 特許出願 (物質, 用途等), ※2 特許出願 (製法, 製剤等)

大野隆之, 永井洋士, 福島雅典. 橋渡し研究に対する公的資金投入のありかたについて
— わが国がライフサイエンス立国となるために —. 臨床評価. 2010 ; 38(3) : 615-21. 一部改変

ということ。是が重要なのである。よって仕様書である公募要領にそう書いておけばよい。極めて単純なことである。科学研究費の申請も綴り方教室ではあるまいし、現行の科学研究費申請書式にあるような、「期待される成果」とか「波及効果」とか記載させるのは愚かである。このレギュラトリーサイエンスに則した予算投入原則は、実際に平成24年度に初めて厚生労働科学研究費の難治性疾患克服研究事業に対して、文科省より先に適用された。すなわち、薬事法に基づいた開発候補物のGLP非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴うGMP製剤製造を、具体的に対象とする科学研究費公募である¹²⁾ (Table 1-4)。

つまりステップ1はGMP、GLPに対して、ステップ2はGCP、すなわち治験に対して予算をつける。当然、申請書類の中にPMDA (医薬品医療機器総合機構) との薬事戦略相談ないし事前面談等のドキュメントを提出していただく。それが無いものは審査で落とせばよい、単純である。そういう公募要項を出してステップ1とステップ2、24年と25年で合計25件、ステップ2が13件を採択、何とこの13件の内9件が2014年6月現在治験に入っている。シロリムスについては、リンパ脈管筋腫症に対して新潟大学で治験を終了して6月24日に承認されている。この場合、科学研究

費は治験に入るまでということになっているが、実際には市販後の臨床研究までカバーしなくてはいけなくなる。たかだか2年間の予算投入でこれだけの案件が治験に入って、すでに承認を取ったものもある。この事実は極めて重い。つまり単純にまとめてしまえば、医師主導治験によって簡単に死の谷を越えることができる、否、死の谷などはもともとなかったのかもしれない。薬事法の壁は、レギュラトリーサイエンス、科学の壁である。科学を軽んずるものに実用化などあるはずがないではないか。

後はマーケティング、グローバル戦略をどうするか。当然これはライセンサーたる企業と連携をとってやっていくことになる。続いて厚労省グローバル臨床研究拠点整備事業について述べる。こうして大学で順調に開発が進むようになり、大学には事業体としての性格が出てきた。根拠の法律は既に述べた医療法である。そこで文科省橋渡し研究支援推進プログラム最終年度に7拠点が結束して一般社団法人としてARO協議会を発足させた¹³⁾。今後は市場ニーズに合うように戦略的に日本医療研究開発機構によって予算配分され、国民利益につなげていく。国民の健康、安全と幸福を、責任をもって果たしていく。これからは、ARO協議会が窓口となり、15拠点が結束して

Table 1-4 平成24年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項

<p><公募研究課題></p> <p>(ア) 重点研究分野</p> <p>希少難治性疾患 (明らかな外因性疾患, 急性疾患等は除く) に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究</p> <p>...中略... 本分野の研究対象は、開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発を対象とする。...中略... 臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。</p> <p>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) (安全性薬理試験, 毒性試験, 薬物動態試験等), 製剤または製品の確保 (治験薬のGMP製造, 製品のGMS製造等), 治験プロトコルの作成, 治験相談の実施 (公募課題番号24133401)</p> <p>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) (公募課題番号24133501)</p> <p>いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。</p>

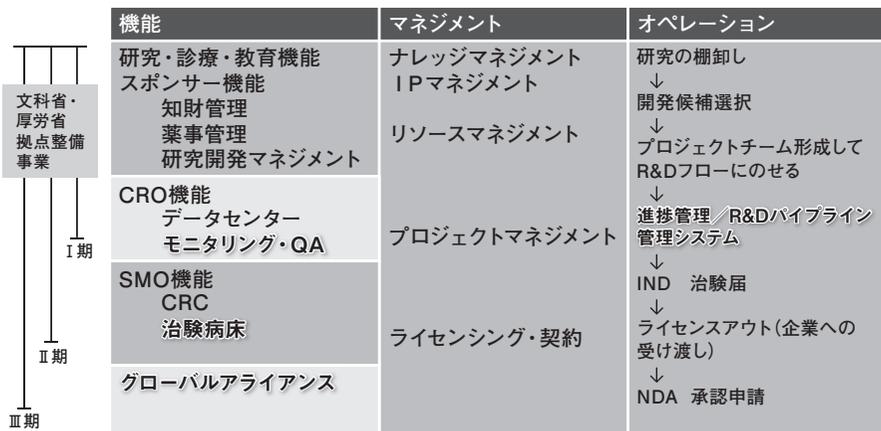
AROネットワークとして機能していくことになる。2013年に第一回の学術集会を行ったが、本年(2014年)9月24日に北海道で佐藤典宏教授の下、第二回目を開催する。AROの機能と実務内容については、図に示す如くである (Fig. 1-8)。

AROは従来の教育・臨床・診療機能に加えて、大学にスポンサー機能を保有する。知財を管理し、薬事を管理し、研究開発のマネジメントを強力に行うことができる。CRO機能をもち、モニタリングも実施できる。そしてSMOの機能も保有する。次はグローバル・アライアンスで、今ここにシフトしつつある。

第Ⅱ期橋渡しプログラムが始まって2年経った。設定目標は第Ⅰ期では2件だった治験を3件に引き上げた。そして国際展開、ネットワーク形成も目標としている。このような方向で進めてシナジー効果を狙っているが、最も重要なことはパイプラインのもとである泉としての科学力である。大学では知財権取得意識が低いので、例えばSTAP事件で国民的議論になっても、(独)理化学研究所は自ら法人として出願した特許(国際公開番号W02013/163296(公開日:2013年10月31日))について何等アカウンタビリティを果たしていない。因みに、この特許出願に関する国際調査報告には、MUSE細胞に関する米国特許出願(米国公開

番号US2011/007064A1)がカテゴリXとして引用されている。カテゴリXは、「関連性が高い文献であり、この文献単独で新規性・進歩性がないと判断できるもの」であることから、この特許出願の主要な特許請求項はMUSE細胞に関する先行特許出願により新規性・進歩性を否定される可能性が高いと判断されるのである。理研として公式に論文の不正を認めながら、出願人は理研という法人なのである。莫大な国費を使っているが是は到底許容できない。特許はイノベーションの根幹であり、国力の根本基盤を為す。文科省・厚労省による革新的医療技術創出拠点プロジェクトでは、今後これを徹底して強化する。すべては科学力による。科学力は国之大事也。科学力は死生之地存亡之道也。本プロジェクトでは目標設定を新たに国際競争、シーズ育成、パイプライン管理、自立化、ネットワーク化とした。常に国におねだりして何とか予算をつけてください、そんな習慣は根絶しなければならない。ちゃんと開発できるのだから自分たちで稼ぐことができるはずだ。ずばり、大学も研究機関もお金をつぎ込み続ける限り腐る。どんないい盆栽でも水をやりすぎではだめになるのと同じである。文科省は第Ⅱ期橋渡しプログラムで数千万単位で特許取得・拡張のための予算を各拠点大学に当て、各拠点では大学の有

Fig. 1-8 AROの機能と実務内容



各アカデミア拠点における全シーズの一元管理とPDCA

望な研究を同定し、適切に自律的に配分して、強い特許を取るよう奨励している。これがいかに今後R&Dパイプラインの充実に寄与するか、勝負どころである。現在、パイプラインを各大学別に表示すると、図の如く特許から非臨床、臨床と見た目には充実している (Fig. 1-9)。治験に入っ

ている案件を黒星印で示している。医師主導治験は年々右上がりで見られている (Fig. 1-10)。

これまでに整備してきた拠点を日本地図上、医療圏単位で見ると、日本海側、四国、沖縄が明らかに取り残されている。これらに少なくとも一つずつ拠点を指定する必要がある。

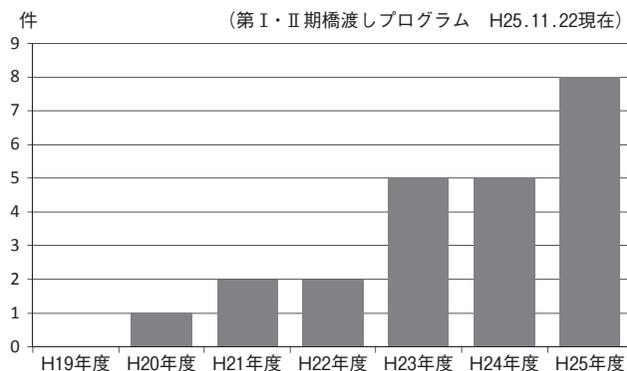
Fig. 1-9 文部科学省橋渡し研究加速ネットワーク拠点 R&Dパイプライン<拠点別シーズ>

拠点	基礎的検討	特許	製造	非臨床	治験準備中	治験	合計			
A	○○○	○○○	△△△	△△△	△△△	△△	☆	★ H21.10.29開始 ★ H23.7.28開始 ★ H24.7.18開始 ★ H25.2.5開始	32	
B	10○○○	10○○○	△△△	△△	△△△	△△△	☆☆☆	★ H22.10.12開始 ★ H25.7.22開始	56	
C	○○○	10 10		△△	△△	△△△	☆		37	
D	○○○	10○	△		△△△	△△	☆		27	
E	○○○	○○○	△△△	△△	△△△	△△△		★ H24.10.25開始	23	
F		○○○	△△△	△△△	△△△	△△△	☆☆☆	★ H25.3.7開始 ★ H24.12.29開始	29	
G	○○○	10○	△	△	△△	△△△	☆☆	★ H24.3.23開始	26	
合計	42	77	0	17	18	28	24	14	10	230

○ 主要特許出願
△ 試験物規格決定 / 製造体制整備, 非臨床POC取得, 非臨床安全性評価終了
☆ 医師主導治験準備中 ★ 医師主導治験開始

2013年10月1日現在.
サポート機関

Fig. 1-10 医師主導治験開始件数



さて、平成26年度の予算要求は文科省と厚労省一体化されており、目標として2015年に年間20件、2020年には年間40件治験に入ることが掲げられている¹⁴⁾。それが本当に可能か？厚労省の難治性疾患克服研究事業の実績を見れば可能である。実現すればわが国は世界最強のイノベーション国家になるであろう。

次はグローバル展開、すなわちマーケティングに取り組むことになる。厚労省によるグローバル臨床試験研究拠点整備事業がそれである。日本主導で臨床試験を国際展開、推進することが狙いである。必須基盤はEDCシステムである。EDCシステムを日本国産で持っていることが前提となる。すでに私共TRIは独自に開発したEDCシステムeCBTMをGCP適合下に運用している。今後アカデミアベースでアカデミア発製品を海外に展開をしていくというのが我々のミッションである。国際治験を仕掛けることができる案件はすでに拠点の手元に何十とあり、どの案件の開発研究者も海外の共同研究パートナーについて豊富である。従って、薬事承認さえ取ればアカデミアベースでどんどん国際展開可能である。私共が独自に開発したデータマネジメントシステムeCBTMは、FDAのPart11、ER/ES対応で、かつGCP対応

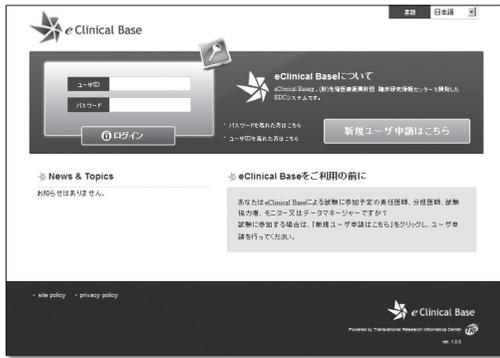
となっている。つまり、バリデートされたシステムであり、監査証跡も取れ、セキュリティ、バックアップが保証されている¹⁵⁾ (Table 1-5, Fig. 1-11)。

これは臨床試験がシステムを用いるデータサイエンスである以上、当然のことである。医師が自分でコンピュータを用いてデータを整理し解析していたら、それはサイエンスにならない。国際的には通用しない。私共が用いるEDCシステムは多言語、ICH-GCP, Part11, CDISC対応であるが、PMDAは2016年にFDAと歩調を揃え電子申請、CDISC対応にすることを宣言している。このEDCシステムによって、我々は海外展開が可能である。海外との連携の具体例をいくつか紹介する。TRIはフランスのInserm Transfertと提携して、フランスのアカデミアのシーズを日本に紹介する事業を始めた¹⁶⁾。韓国の延世大学に私共のEDCによるデータセンターを設置し、共同研究スタンバイである。上海の復旦大学とは既に何年も共同研究をしてきており、中国拠点として稼動している。更に世界最大のAROであるDuke大学DCRI¹⁷⁾とも提携をして、Duke大学のQuality Assuranceの仕組みを導入した。ロシア、シンガポールにはそれぞれ駐在顧問を置いて常時共同研

Table 1-5 データマネジメントシステムの要件

<p>世界の規制要件：GCP, ER/ES指針, Part 11</p> <p>参考：GCP省令 第三章, 第二節, 第26条の12 (抜粋)</p> <p>5 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を用いる場合には、次の事項を実施すること。</p> <p>(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自ら治験を実施する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。).</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) データのセキュリティ・システムを保持すること。</p> <p>(5) データのバックアップを適切に行うこと。</p>

Fig. 1-11 e-Clinical Base® (eCB)



TRIで内製したオリジナルEDCであり臨床試験システムの構築期間短縮と試験の再利用を可能とする画期的な臨床試験の効率化モデルを搭載したシステムである。さらにグローバル試験に必須である、下記の条件も対応している。

- 多言語対応
- ICH-GCP対応
- Part11対応 (GAMP5開発・CSV)
- CDISC標準

また、TRIで全て開発・運用する為、大幅なコスト削減が行える。

究の立ち上げを支援できる態勢にある。このように海外のパートナー研究機関と提携、連携を具体的に進めており、日本アカデミア発シーズの海外展開の基盤は出来つつある。具体的には、大阪大学の平野賢一先生が発見した希少疾患Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCVについて¹⁸⁾、全世界のレジストリの構築を既に始めている

(Fig. 1-12).

まとめると、大学改革イノベーション五箇条。特許なくしてイノベーションなし。薬事法に基づかずして承認なし。マネジメントなくして開発なし。経済的自立なくして発展なし。グローバル化なくして将来なし。これを強調しておきたい。

Fig. 1-12 国際レジストリ 日本主導型グローバル臨床研究体制基盤整備事業

International registry for neutral lipid storage disease/
triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

主任研究者：大阪大学大学院医学系研究科 平野賢一先生
 2013年4月19日：「Meeting for International Registry for Neutral Lipid Storage Disease/Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy」国際会議を大阪にて開催
 2013年8月上旬：平野賢一先生訪欧し、施設数拡大と本試験の説明
 2013年9月中旬：試験開始予定 (EDCシステムオープン)

4. 新たな地平へ — 世界最強の イノベーション立国に向けて

今、人類は医学・医療革命の真っ只中にある。ゲノム、IT、幹細胞、サイバニクスがそれである。ゲノム医学革命の直近の重要成果をまとめると表の如くである (Table 1-6)。

アカデミアから間野博行先生のクリゾチニブ、そして上田龍三先生のモガムリズマブ、酒井敏行先生のトラメチニブ、そして本庶佑先生のニボルマブ。後二者はDrug Discovery of the Year 2013¹⁹⁾、そしてBreakthrough of the Year 2013²⁰⁾ に選ばれている。「アカデミアからはなかなかいいものがない」というのは真っ赤なウソである。アカデミア発シーズを育てるという能力が日本の企業にはなかったということだ。ただ唯一、モガムリズマブだけは協和発酵キリン(株)が保有し、これを世界に出していくことになる。ところが、ここに

至って、もはや我々は後塵を拝しつつある。2014年5月13日の日本経済新聞朝刊記事によれば、GSKとノバルティスの間でなんと、一兆数千億円で取引が行われている。GSKからノバルティスにわたる抗がん薬パッケージは、元々は酒井教授が開発したトラメチニブを中心とするものである (Fig. 1-13)。

日本のアカデミア発の成果を、指をくわえて見ているような状態は断固解決しないといけない。第二の革命、ITソリューションについては、キーワードとしてポピュレーション・ベースドのアプローチが可能な時代になっていることを理解すればよい (Table 1-7)。

そして、再生医療に関しては、自分自身の持つ自然治癒力の本体を利用する新しい医療時代に入ったということ、幹細胞生理学、病理学である。これによって疾患概念が変わる。すなわち、多くの難治性疾患で再生修復ホメオスタシスの障害があるということがわかってきた (Table 1-8)。新

Table 1-6 日本のアカデミア発の分子標的薬・抗体医薬の開発状況一覧

一般名	クリゾチニブ (crizotinib)	モガムリズマブ (mogamulizumab)	トラメチニブ (trametinib)	ニボルマブ (nivolumab)
開発者	間野博行	上田龍三	酒井敏行	本庶佑
所属大学	東京大学	愛知医科大学	京都府立医科大学	京都大学
商品名	ザーコリ®	ボテリジオ®	MEKINIST™	オプジーボ®
対象疾患	EML4-ALK変異遺伝子を持つ非小細胞肺癌	再発または難治性のCCR4陽性ATL (成人T細胞白血病リンパ腫・90%で強陽性)	BRAF V600EまたはV600K遺伝子変異陽性の切除不能または転移性メラノーマ	非小細胞肺癌、メラノーマ、腎細胞がん
薬理作用	EML4-ALK遺伝子のうち、ALKを選択的に阻害	がん細胞のCCR4分子と抗体が特異的に結合し、NK細胞を引き寄せてATL細胞を破壊	細胞増殖シグナル伝達経路に存在するリン酸化酵素MEKの阻害	がん細胞活性化直後のシグナル伝達経路の脱リン酸化 (抗PD-1抗体)
開発着手年	2007年	1999年 (作成は1996年から、2004年強活性抗CCR4抗体)	2001年	1992年
特許	特許4303303 (2008) 他	特再公表2003-72134	特許4163738 (2006) 特許4913768 (2008) 特開2012-72155	WO 2004072286 A1 特願2005-504930 他
IND申請	2008年	2007年	2009年	2006年
NDA申請	2011年	2011年	2012年	2014年9月26日 (FDA, EMA)
承認	2011年	2012年	2013年	2014年7月4日 (日本)
提携企業	ファイザー	協和発酵キリン	GSK (2006年JTから導出)	ブリistolマイヤーズ/小野
販売国	USA, EU, 日本	日本 (USA・EU: III試験中)	USA・オーストラリア・カナダ	日本
備考			Drug Discovery of the Year 2013. BPS	Breakthrough of the Year 2013. Science 2013; Dec.20

Table 1-9 医学・医療革命 4. Cyberneticsによる障害克服

- Cybernetics was coined from cybernetics, mechatronics, and informatics by Prof. Sankai.
- HAL[®]: Hybrid Assistive Limb[®]
- 医学的効果の推測されるメカニズムと展望
 - 神経可塑性を促進
 - 運動神経・筋の保護効果
 - 廃用性筋萎縮の治療

}

Neuro-muscular plasticity
神経・筋可塑性 (NMR)
 ニューロリハビリテーション
 国立病院機構新潟病院
 中島孝先生による



に (独) 理化学研究所を含む独立研究法人のインハウス研究も統括するという。PDCAサイクルは目標達成に向けての一貫管理、一貫管理が根幹となる。公募要領と申請書類のデザインから考え直す必要がある。公募要領はいわば仕様書である。

仕様書の出来如何で成果は決まるのである。レギュラトリーサイエンスに則したドキュメントベースで審査をし、そしてこのPDCAを回す (Fig. 1-14, 15)。

一元管理、一貫管理を実現するためにITソ

Fig. 1-14 日本医療研究開発機構の責務：科学・医療革命推進マネジメント

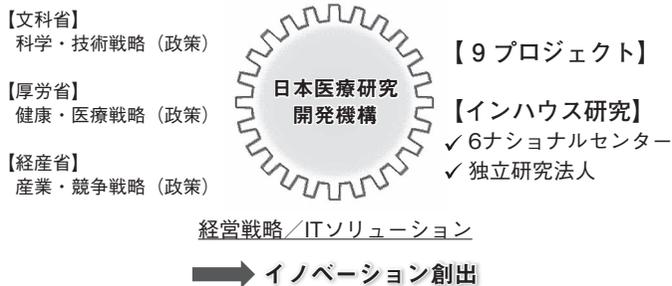
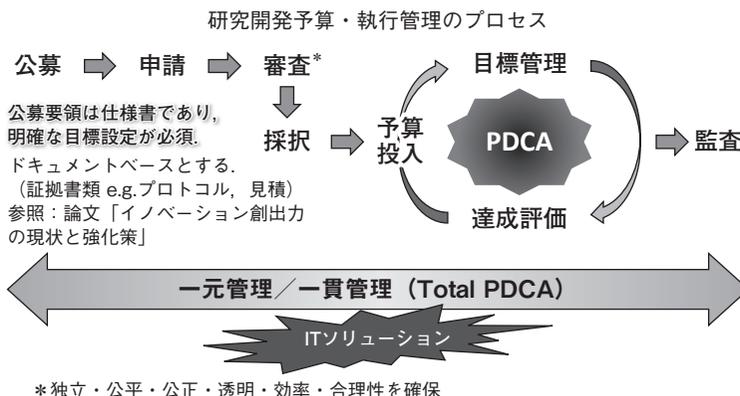


Fig. 1-15 研究開発のマネジメント



ソリューションが必須であり、それによって綿密、正確なプロジェクト・マネジメントの実行が必要である。既にAROが出来ているので、拠点外で、自前では開発が進まないのなら、その開発案件は

AROに持ち込めばいかようにも開発はできるはずであるし、そうすべきだ。それらはマトリックスとして一覧に出来る (Fig. 1-16, 17)。その仕組みをITソリューションで管理できるようにす

Fig. 1-16 平成26年度医療分野の研究開発関連予算要求

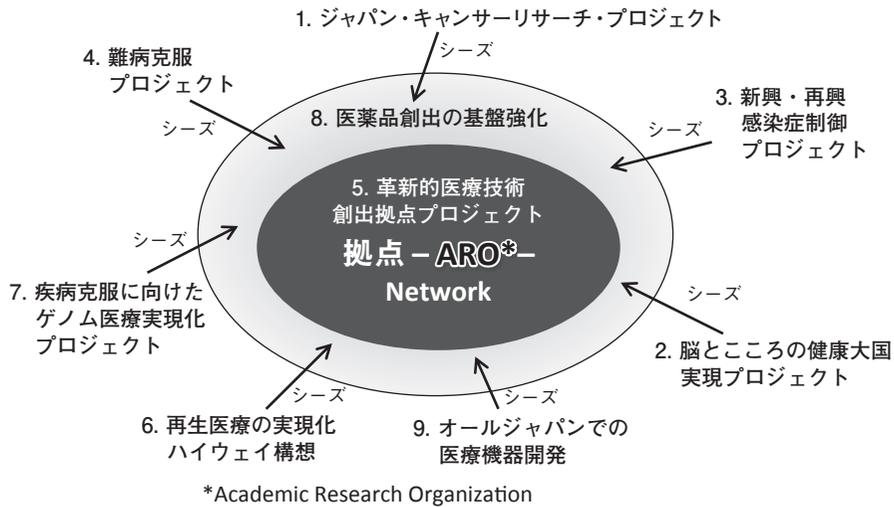


Fig. 1-17 「(独)日本医療研究開発機構」による健康・医療の研究開発統合管理システム

プロジェクト		研究管理マスター分類			その他
		基礎研究	開発研究	臨床研究	※
疾患系列	1. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト	例-課題L	例-課題M	例-課題N	
	2. 脳とこころの健康大国実現プロジェクト	例-課題M	
	3. 新興・再興感染症制御プロジェクト	
	4. 難病克服プロジェクト	
基礎技術系列	6. 再生医療の実現化ハイウェイ構想	
	7. 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト	
	9. オールジャパンでの医療機器開発	
インフラ整備	5. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト	
	8. 医薬品創出の基盤強化	
独法・研究機関	インハウス研究				

※各プロジェクトの設定目標に基づく定義

- ・国全体及び拠点単位でマトリクス表示可能 → 管理責任区分
- ・拠点支援シーズ及び拠点支援外シーズを区別
- ・例：外部評価委員・各プロジェクト評価委員・各プロジェクトPD/PO・PDCAオフィス

る。現在稼動しているR&Dパイプライン管理システムの開発研究のマスターを基に、基礎研究と臨床研究についても網を掛けられるようにすることが可能である²¹⁾。基礎研究に関しては、例えば特許出願と登録、論文の出版と被引用をベンチマークに取ればよい。R&Dパイプライン管理システムの利用は簡単で、研究者またはプロジェクト・マネジャー等アクセス権を持つ責任者にデータを入力していただければ、GMP、GLPとGCP、これはレギュラトリーに基づいたドキュメントがどれだけ出来ているか一目瞭然であり、継続的に入力・更新状況を見れば進捗の把握も簡単である。更に特許出願、そしてプロトコル単位で臨床試験も管理できる。こういうグランドデザインで既にR&Dパイプライン管理システムは橋渡し研究加速ネットワークプログラムや厚労省の難治性疾患克服研究事業プログラムで使用している。極めて強力なマネジメントツールである。特定のアルゴリズムをもってすれば、審査のためのスクリーニングも一瞬にして可能である。現在は開発研究についてのみ適用しているが、原理的には基礎、開発、臨床を一元管理、一貫管理できる。

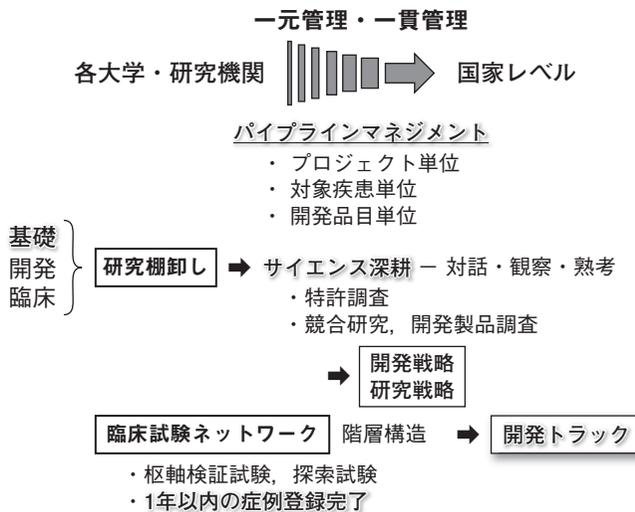
まとめると、一元管理、一貫管理は紛れもない

マネジメントの要諦である。まず、各大学・研究機関で一元管理、一貫管理ができるようにする。それを国家レベルで期待される国民利益の大きいものから吸い上げて、プロジェクト単位でも疾患単位でも開発品目単位でも、パイプラインとしてマネジメントすることができる。R&Dパイプラインを枯渇させないためにはまず研究の棚卸しが必須である。そして臨床試験についてのネットワークが必要である。全てのプロトコルについて、1年以内に全予定症例の登録を完了する。これがわが国が国際競争で生き残るためにまず行わねばならないことである (Fig. 1-18)。

5. 大学の基盤強化のために — まとめにかえて

重要なことは、今後日本の大学や研究機関の科学力を徹底的に強化することである。そのための方策を綿密に練って断行する必要がある。既にアジアにおいてさえ日本の優位性はない。政府の掲げる大学国際ランキング100番以内に10校入れるという目標²²⁾を我々は断固、実現したい。Citationを見ると、英国、ドイツ、そしてフランス、昔か

Fig. 1-18 まとめ～最も重要なこと 日本版“NIH”成功のために



らの科学革命を率いてきた国はやはり強い。日本はフランスに追い抜かれて低迷しており、中国が急速においあげている。「基礎研究は優れているけれど臨床研究はどうも」というのはウソである。過去十数年に渡って、基礎研究の低迷は危機的狀態で、2013年にはClinical MedicineがLife Science, 基礎研究に迫るところまで来ている (Fig. 1-19)。緊急に基礎研究力を強化する必要がある。非常に強いと言われていたbiology, biochemistry, molecular biology, immunologyやgenetics, こういふ分野の研究も低迷している。大学の力について見ると、拠点7大学は結構頑張っているが、合計してもハーバード大学1校の論文数とcitationに及ばないのである。6つのナショナルセンターについて見れば、全部併せても7拠点の大学の1校に及ぶか及ばないかというところである。

最後に、Current Managementのキーワードを「LL-SING」として常々心掛けると良いと思う。Leadership, Learning, そしてSocial, Innovation, Network, Global. これらは現代経営学のキーワードである。マネジメント自体進化させていかなければならない。我々はこれまで文科省・厚労省の

TRプログラムにPDCAマネジメントを可能な限り厳格に適用した。効果はてきめん、前述の如くではあるが、もともと“場当たり”的ではなかったものに、少々手を加えて計画的、科学的なところに持ってきただけのこと (Fig. 1-20)。これからわが国は、(独)日本医療研究開発機構のもと、アカデミア, PMDA, そして企業ががっちりイノベーション創出に向けて歯車を噛み合わせて回していく、本格的な国家研究開発マネジメント時代に入るのである (Fig. 1-20, 21)。すでに着手しているが、我々の目標はグローバルAROネットワークの構築である。

最後にまた、孟子の言葉をもって締めくくりたい。為さざるなり、能わざるに非ざるなり、不為也。非不能也。出来ないのではなく、やらないのである。

参考文献・注

- 1) 内閣法制局. 独立行政法人日本医療研究開発機構法案 (第186回国会での提出案件閣法番号22) [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.clb.go.jp>

Fig. 1-19 ライフサイエンス・臨床科学領域における日本の発行論文数

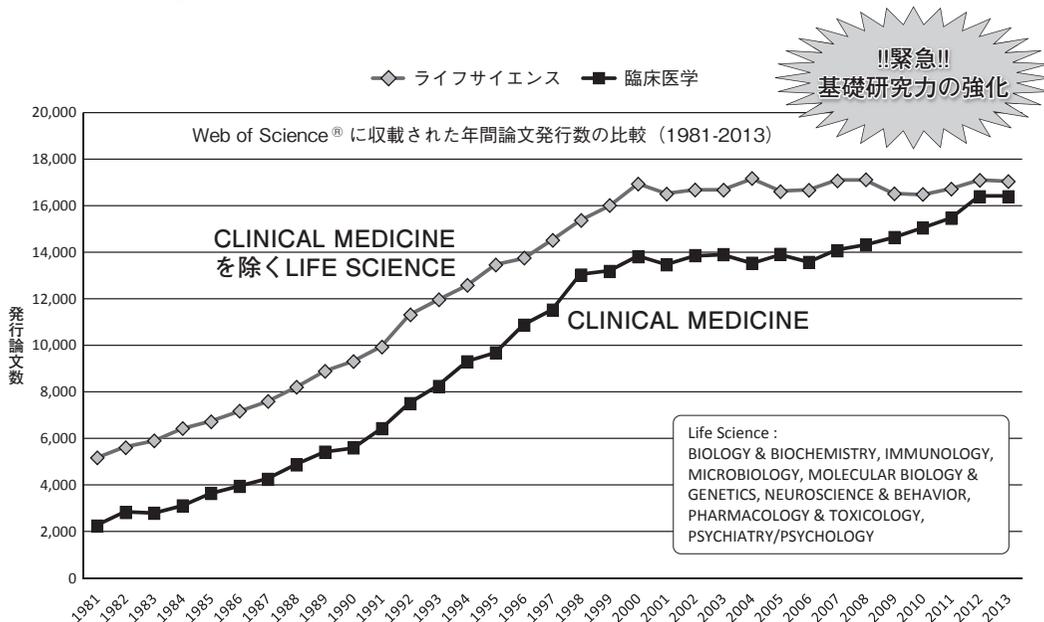


Fig. 1-20 プロジェクトマネジメント組織成熟度

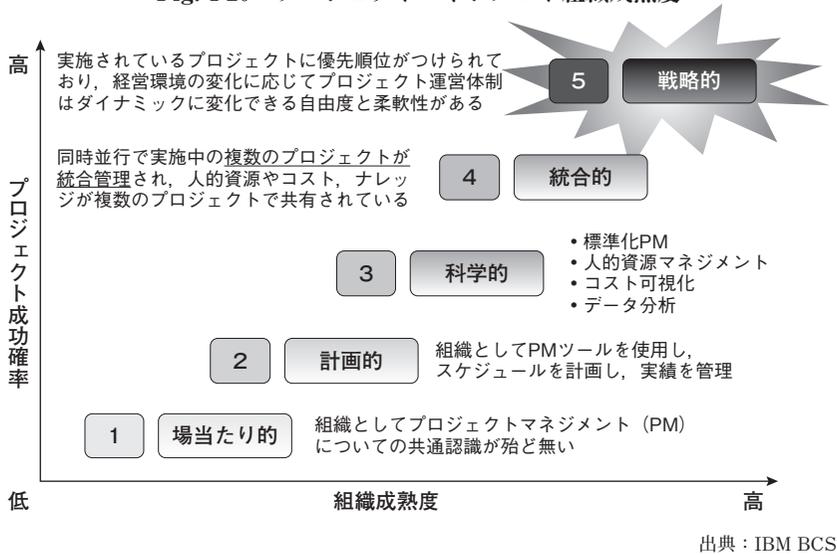
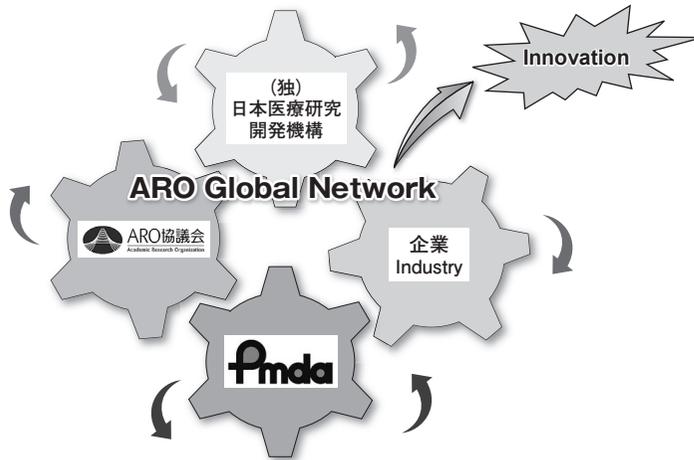


Fig. 1-21 New Infrastructure of Life Innovation & Revolution



jp/contents/diet_186/law_186.html

- 2) 首相官邸. 日本再興戦略-JAPAN is BACK-; 平成25年6月14日 [cited 2014 Aug 8]. Available from: http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf
- 3) 首相官邸. 新たな成長戦略 ~ 「日本再興戦略-JAPAN is BACK-」 ~ 戦略市場創造プラン テーマ1: 国民の「健康寿命」の延伸 [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://www.kantei.go.jp/jp/headline/>

seicho_senryaku2013_plan2.html

- 4) 総合科学技術会議. 第55回総合科学技術会議議事要旨 (1) イノベーション創出総合戦略について (柘植議員) [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryu/giji/giji-si55.html>
- 5) Collins FS, Tabak LA. NIH plans to enhance reproducibility. *Nature*. 2014; 505(7485): 612-3.
- 6) 福島雅典. 臨床科学: その原理と実践 — 科学と人と法 —. 臨床評価. 2009; 36 Suppl XXVI: 9-48.

- に「資料1」として掲載した「臨床科学のパラダイムについて」. 本章文末に転載.
- 7) がん登録等の推進に関する法律 (平成二十五年十二月十三日法律第百十一号) [cited 2014 Aug 8] Available from : <http://law.e-gov.go.jp/announce/H25HO111.html> ※公布の日から起算して三年を超えない範囲内において政令で定める日から施行.
 - 8) 西川昭子, 麻原麻衣子, 村山敏典, 福島雅典, 訳. 革新・停滞 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機. 臨床評価. 2005 ; 32 (2・3) : 517-41. [原本 : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004.]
 - 9) 永井洋士, 鍵村達夫, 菊池 隆, 黒中香織, 小川貴子, 福島雅典. わが国アカデミア発臨床試験の国際的な信用回復の条件. 臨床評価. 2014 ; 41 (3) : 559-74.
 - 10) 西村秀雄, 永井洋士, 監訳. FDA 臨床試験責任者, スポンサーおよびIRBのためのガイダンス 臨床試験実施申請 (IND) — 人を対象とする研究をINDなしで実施できるか否かの判断. 臨床評価. 2014 ; 41 (4) : 863-82. [原本 : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs : Investigational New Drug Applications (INDs) — Determining whether human research studies can be conducted without an IND. September 2013.]
 - 11) 塩野義製薬株式会社. 遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤 メトレプレチン 皮下注用11.25mg「シオノギ」 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00061357.pdf>
 - 12) 厚生労働省大臣官房厚生科学課. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金公募要項 ; 平成23年11月14日 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyou/hojokin-koubo-h24/dl/koubo.pdf>
 - 13) 一般社団法人ARO協議会 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.aro.or.jp/>
 - 14) 内閣官房 健康・医療戦略室. 平成26年度 医療分野の研究開発関連予算要求のポイント [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/dai2/siryou1.pdf>
 - 15) 臨床研究情報センター. eClinical Base [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.tri-kobe.org/service/system/index.html>
 - 16) Inserm Transfert (France) and Translational Research Informatics Center (Japan) enter into international cooperation agreement regarding translational researches [cited 2014 Aug 8]. Available from : http://www.inserm-transfert.fr/images/MEDIA_CENTER/PRESS_RELEASES/Press%20Release-IT-TRI.pdf
 - 17) Duke Clinical Research Institute [cited 2014 Aug 8]. Available from : <https://www.dcri.org/>
 - 18) Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsumiya G. Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *N Engl J Med*. 2008 ; 359 (22) : 2396-8.
 - 19) British Pharmacological Society. Drug Discovery of the Year awarded to team behind trametinib ; 2013 Dec 19 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.bps.ac.uk/details/news/5650001/Drug-Discovery-of-the-Year-awarded-to-team-behind-trametinib.html>
 - 20) Cancer Immunotherapy: This year marks a turning point in cancer, as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off—even if the future remains a question mark. *Science*. 2013 Dec 20 ; 342 (6165) : 1432-3.
 - 21) 内閣官房 健康・医療戦略室. 第4回健康・医療戦略推進専門調査会 ; 平成25年11月26日 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai4/gijisidai.html>
 - 22) 首相官邸. 人づくりは、国づくり. 教育再生への取り組み始まる～教育再生実行会議 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.kantei.go.jp/jp/headline/kyouikusaisei2013.html>

資料1-1

臨床科学のパラダイムについて

2009年3月吉日

福島 雅典

最近とみに臨床研究、臨床試験に関心が高まっていることは結構ですが、それを支える科学について深く理解せぬまま議論がなされているのではないかと危惧しています。

臨床研究を基礎研究の人への単純な応用と考えたり、また基礎研究の論理をもってその延長線上で捉える限り、臨床科学を理解することはできませんし、臨床研究を適切に進めることもかきません。

臨床研究は基礎研究の延長ではなく、科学のパラダイムを異にしています。

臨床研究は決して研究者の科学的探究心によって自由に行えるものではありません。

それはヘルシンキ宣言によって示される規範と各国の法律と制度に基づいて行われる準司法的なプロセスであり常に人々の福祉を目的としているものです。

そして臨床研究・臨床試験を支えるのが臨床科学です。

臨床科学は確率と意思決定の科学です。基礎研究において慣れ親しむ決定論的思考はほぼ通用しません。また、あらかじめ緻密な研究計画書と周到な準備をしない限り実行できません。

したがって、プロトコル、CRF、システム、データマネジメント、統計解析についてその意味をよく理解していない限り臨床研究について語ることはできません。

これは臨床研究について考えるイロハです。また被験者の保護と自己決定権の保障、そしてデータの信頼性保証は臨床研究・臨床試験の必須要件です。

臨床研究は広く、方法論から、case report, case series, retrospective study, prospective cohort study, clinical trial (P1, P2, P3, P4) に分類できますが、病理・病態学的、診断学的、治療学的、予防医学的、健康科学的研究ドメイン、いずれについてもこれらの研究方法は適用されます。

臨床疫学はひろく retrospective, または prospective な cohort 研究をさしています。

なお、つけ加えますと臨床研究はトランスレーショナルリサーチにおいてさえ、基礎研究の延長ではなく、あくまで医療の一形態であり、またまさしく事業であり、高度な経営がないと完遂できません。

臨床研究の根幹、枢軸が臨床試験です。臨床試験に結実しない臨床研究はありえないといってもよいでしょう。臨床試験を理解せずして臨床研究を語ることは遺伝子を理解せずして生命を語るに等しいといつてもよいと思います。

わが国のライフサイエンスの不幸はこの科学思想ないし哲学が欠落し、臨床科学のパラダイム、そして方法論と科学の構造がよく理解されていないことです。

臨床科学には明確な目的があります。それは患者さんの予後向上、そして疾病の制圧です。

その地平をしっかりと見据えて議論するならば誤ることはないでしょう。

(注) 臨床試験イコール治験ではありません。治験はわが国だけの用語で、薬事承認のための臨床試験のことです。国際的 (US/EU) には clinical trial しかありません。しいて言えば、registered trial でしょうか。国際的 (US/EU) には、人に介入する研究はすべて clinical trial で、当局の承認を要します (わが国の治験の扱いです)。

第Ⅱ章 Management for the establishment of life science innovation center

ライフサイエンス分野における イノベーション創出拠点形成マネジメント

永井 洋士¹ 福島 雅典²
Yoji Nagai 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 副センター長 Deputy Director
2 センター長 兼 研究事業統括 Director and Chairman

わが国アカデミアにおける橋渡し研究 (TR) の基盤整備は、文部科学省のイニシアチブによって進められてきた。国がはじめて本格的に TR に投資したのは平成 16 年度に始まった「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」であり、同事業を進める中で目標管理と進捗管理の重要性が浸透し、アカデミアにおける TR の推進・管理法の原型が確立した。また、同事業の成果と教訓に基づいて、国内に TR の拠点を形成することを目的に始まったのが「橋渡し研究支援推進プログラム」である。同プログラムには全国から 7 か所の拠点が参加し、各拠点に対し、TR の実施に必要な基盤を整備するとともに、薬事法下に治験を 2 件以上開始することが求められた。同プログラムの成果として、わが国における TR の拠点形成がほぼ完了し、アカデミアの R&D パイプラインが稼働し始めたと言ってよい。それを更に発展させるために始まったのが「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」である。同プログラムでは、恒久的な TR 拠点を確立することが目的に掲げられ、各拠点には、新規シーズ 3 件以上に関する医師主導治験の開始やネットワークを通じた実用化の加速等が求められている。一方、厚生労働省では、早期・探索的臨床試験拠点と臨床研究中核病院の整備を進めており、両省の事業は平成 26 年度から「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」として統合されつつある。これら一連の拠点整備事業を通じてアカデミアの R&D パイプラインが着実に稼働し、薬事承認を取得するシーズが順次始まっている。今後は、(独)日本医療研究開発機構の施策の下、厳格な PDCA マネジメントを通じてアカデミア発シーズの一元・一貫管理を実現することで、わが国は強力な医療イノベーション創出国家になるであろう。

1. はじめに

わが国アカデミアにおける橋渡し研究 (TR : translational research) の基盤整備は、文部科学省のイニシアチブによって進められてきた。平成 13 (2001) 年度、わが国ではじめての TR センターが東京大学医科学研究所と京都大学医学部に設置されたが、実際、アカデミアの臨床開発体制は当時極めて脆弱な状態にあったと言ってよい。また、翌年度には、神戸市の先端医療振興財団に臨

床研究情報センター (TRI : Translational Research Informatics Center) が開設され、「トランスレーショナルリサーチの基盤整備事業」(文部科学省 : 平成 14 ~ 17 年度) を遂行する中で、わが国における TR の現状分析と課題の抽出が進んでいった。そもそも TR という概念すら明確でない状況にあって、同事業を通じて TR 推進上の課題が徐々に洗い出されたと言ってよい。そうした中で国がはじめて本格的に TR に投資したのが、第 3 次対がん 10 年総合戦略に基づく「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」(がん TR 事業、

文部科学省：平成16～20年度)である。同事業では、全国から11件のTR課題が採択され、当センター (TRI) は各課題の推進と進捗管理の役割を担うことになった。実際、各課題について定期的に進捗会議を実施してTRの推進を図った結果、5課題で臨床試験が実施され、2課題が薬事法下の治験に移行した。また、同事業を進める中で、プロジェクトとしての目標管理の重要性や工程表に基づいた進捗管理の必要性が浸透し、アカデミアにおけるTRの推進・管理法の原型が確立した。

「がんTR事業」の成果と教訓に基づいて、国内にTRの拠点を形成することを目的に始まったのが「橋渡し研究支援推進プログラム」(文部科学省：平成19～23年度)である。とりわけ、同プログラムの募集要領には、TRに必要な種々の業務を支援する拠点を整備するとともに、整備の進捗や拠点間ネットワークの形成等をサポートする体制を構築することが謳われた。それを実現するため、各拠点には、開発戦略の策定や知財権の確保、データセンター、試験物製造等について必要な基盤を整備することが求められ、かつ、薬事法下に治験を2件以上実施することが課せられた。本プログラムには全国から7か所の拠点 (オール北海道、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、九州大学) が参加し、当センターはプログラムのサポート機関としての責務を担うことになった。ついては、募集要領に掲げられた目的を達成すべく、頻回に戦略会議を重ねつつ拠点サポート業務を計画し、それを実行してきた。その結果、各拠点の努力と相まって、プログラム終了時にはわが国におけるTRの拠点形成がほぼ完了し、アカデミアのR&Dパイプラインが稼働し始めた。一方で、各拠点においてはマネジメントの強化と国際競争力の向上等が課題として残り、改善に向けた取り組みが今も続いている。

上に述べた先行プログラムの成果を更に発展させるために始まったのが「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」(文部科学省：平成24年度～)¹⁾

である。同プログラムの募集要領には、拠点のシーズ育成能力を強化するとともに、拠点の自己収入の確保を促進し、恒久的なTR支援拠点を確立することが目的として掲げられた。とりわけ、各拠点には、新規シーズ3件以上に関する医師主導治験の開始、国際的に通用する基準でのTR支援、ネットワークを通じた実用化の加速等が求められた。本プログラムにも全国から7か所の拠点 (オール北海道、東北大学、東京大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、九州大学) が参加し、当センターは、引き続きプログラムのサポート機関としての業務にあたっている。

一方、厚生労働省では、ヒトに初めて試験物を適用する治験を実施できる機関として早期・探索的臨床試験拠点の整備を (平成23年度～)、国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的役割を担う機関として臨床研究中核病院の整備 (平成24年度～) を進めてきた。そうした状況にあって、平成25 (2013) 年6月14日に発出された「日本再興戦略」には、国として戦略的に行うべき実用化のための研究を基礎段階から一貫して管理する体制を構築することが謳われ、両省の拠点整備事業は「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」として統合されることになった。実際、同年度後半から事業の一体化に向けた作業が開始され、平成26年度からは、両省予算の切り分けを除いて、これら事業は一体的に運用されている。また、平成26年5月30日には「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、健康・医療戦略推進本部の活動が本格化することになった。平成27年度、正式に (独)日本医療研究開発機構が発足した際には、両省事業の完全な一体化が完了し、わが国アカデミアにおけるR&Dの一元・一貫管理体制が実現する。

本稿では、わが国アカデミアにおけるTRの拠点形成を実質的にリードしてきた「橋渡し研究支援推進プログラム」と「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」について、拠点形成のためのプログラムマネジメントの実際を概説する。

してきた。

2. 橋渡し研究支援推進プログラム

2.1 プログラムマネジメント方針

本プログラムの募集要項に掲げられた目的と考え方に基づいて、各拠点におけるTRの基盤整備を推進するとともに、各拠点で「2件の治験開始」が実現できるよう、計画的かつ強力に拠点サポート業務を遂行してきた。とりわけ、サポート機関としては、アカデミアにおけるTR支援基盤の整備とR&Dパイプラインの強化を目的に、各拠点でTRが系統的に支援され、常に複数のシーズがR&Dのトラックを流れている状態をゴールに設定した (Table 2-1)。そのゴールに向けて種々のマネジメントツールを開発・利用しつつ、①基盤整備の推進、②シーズ開発の促進、③拠点間ネットワークの形成を軸に、頻回に戦略会議を重ねながら拠点サポート活動を進めてきた。また、医薬品・医療技術開発の国際競争が益々激化する中、国際的に通用する体制が各拠点に構築されるようプログラムの方向性をリードした。何よりも、各拠点においては経営感覚が乏しく、目標管理の体制もない中で、TRを成功に導くためのマインドセットを促し、①Scientific Mind (臨床科学)、②Legal Mind (GxP: GMP, GLP, GCP)、③Business Mind (特許)、④Management Mind (自立経営) の定着を促

2.2 プログラムマネジメントツールの開発と適用

プログラム開始時、各拠点におけるTR支援体制の整備の方向性を見定めるとともに、国として強化が必要な部分を洗い出すためのツールとして、「基盤整備状況調査票」を策定した。本調査票の策定にあたっては先行する「がんTR事業」の経験と教訓に基づいて、TRに必要な基盤として5項目を設定し、各々について5つの要素を抽出した (Table 2-2)。その上で各要素に関する質問文を用意し、それらに答えることで半定量的に整備状況を評価できるようにした (基盤整備度評価スケールと命名)。また、同調査票の中で各拠点における現在のTR支援体制 (組織・人員) とプログラム終了時の整備目標について尋ね、ランドデザインの概略図の作成を求めて具体化を促した。更に、知財管理体制・細胞加工施設 (CPC: cell processing center) ・データセンターに関する調査票を策定・運用し、TRのハードルである知財・製剤・臨床試験にかかる整備の加速化を促した。これらの書式にはTR支援基盤として必要な事項が網羅されており、それらを記載することで、潜在的に不足している要素の顕在化が図られた。すなわち、これらはTRの基盤整備促進ツールと

Table 2-1 拠点サポート方針

<p>ミッション</p> <ul style="list-style-type: none"> － 募集要項に沿った拠点整備の推進 － 各拠点に課せられている「2件の治験開始」の達成 ➔ プログラムマネジメント
<p>ゴール</p> <ul style="list-style-type: none"> － 各拠点でTRが系統的に支援され、常に複数のシーズがR&Dのトラックを流れている状態 ➔ R&Dパイプラインの強化 － 国際的に通用する水準のTR支援・実施体制の構築 ➔ 国際競争力の確保
<p>(マインドセット)</p> <p>Scientific Mind (臨床科学), Legal Mind (GxP), Business Mind (特許), Management Mind (自立経営) の定着</p>

Table 2-2 TR 基盤整備度評価スケール

(5分類×5項目)

①	シーズを評価・選定する体制	シーズ管理, 目利き, 知財権の評価, 優先順位付け, 知財権の強化
②	試験物の製造を促進・管理する体制	仕様決定, 製造施設, 委託製造, 非臨床試験, 院内製剤化
③	臨床試験を準備する体制	プロトコル開発, 文書化, 研究倫理, 標準作業手順書, 規制当局対応
④	臨床試験を実施する体制	試験物管理, 文書管理, データ管理, モニタリング, 被験者確保
⑤	プロジェクトを管理する体制	開発戦略策定, 進捗管理, 出口戦略, 情報集約, 契約管理

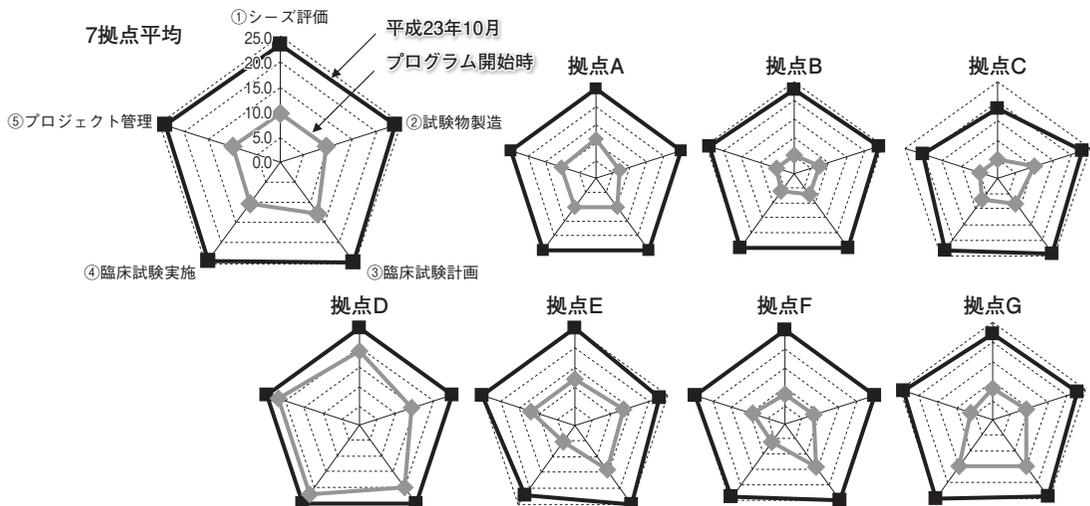
➡ 潜在的な不足要素の顕在化, 整備状況の半定量化・規準化

して位置付けられるものであり, 実際にその役割を果たしたと考えられる. とりわけ, 基盤整備度評価スケールを運用することで, TR支援基盤の整備状況を半定量化できるようになり, 各拠点を同一の規準で評価できるようになった (Fig. 2-1).

一方で, TRを進めるためには, ターゲットとする試験物を特定した上で, その開発過程で障害になる問題点を洗い出しておく必要がある. 更に, その特許戦略や市場における位置付けを念頭において開発を進める必要がある. これらを一括して整理するためのツールとして, プログラム開始時に「R&Dデータシート」を策定した. 本シートには臨床開発を進める上で明らかにすべき10項目が含まれており, そこに各シーズ情報を記入

することで潜在的な問題の顕在化が図られる. また, 本シートは, TRを進める上での「入口」戦略の見極め, 及び, 最終ゴールを見据えた「出口」戦略の策定にも役立つものである. また, 自他の権利を整理することで企業への引継ぎを円滑化するため, 「知財権の詳細情報管理表」と「権利関係等詳細調査表」を運用してきた. 更に, 個別シーズの開発トラックとそのスケジュールがはっきりしない中, ロードマップの作成とその詳細化を要請して具体化を促した. 以上, これらの書式は開発を進める上で整理せねばならない事項を具体的に提示するものであり, シーズ開発促進ツールとして位置付けられる. また, 各拠点がシーズ全体の開発・支援状況を把握し, 優先度を判断するた

Fig. 2-1 TR 拠点の整備状況



めのツールとして、「開発中のシーズ一覧表」や「シーズ進捗状況一覧表」、「シーズ支援内容一覧表」等を整備して利用した。各拠点でこれらの書式を記載することにより、各シーズ開発にかかる情報が整理され、プロジェクトマネジメント機能の強化に役立ったと推察される。また、各拠点におけるシーズ全体の開発・支援状況が可視化され、TR管理体制の強化と支援体制の実体化が促された。

2.3 サイトビジット（拠点調査）を通じた進捗促進

上述の各種マネジメントツールを利用しつつ、各拠点を毎年2回（春、秋）訪問し、拠点整備進捗会議を実施した。各会議では、事前に回収した「基盤整備状況調査票」等の資料に基づいてTR支援体制の強化方針を多面的に討議・検討した。こうした調査・訪問を通じ、アカデミアにおけるTR推進上の課題が洗い出された。とりわけ、プログラム開始時には全拠点に共通する課題として、シーズの知財権を適切に管理するための組織体制や知財戦略における意思決定プロセスが整備されておらず、自施設が保有する権利と他者が保有する権利の整理もなされていない状況が判明した。また、大半の拠点においてCPCがGMPに対応しておらず、その持続的運用に必要な費用を捻出する仕組みもないことがわかった。更に、多くの拠点において、データセンターやTR型医師主導治験の手順書（SOP）は未整備であり、新規医薬品・医療機器・医療技術について「自ら治験」を実施できる体制はなかった。本プログラム終了時には、これらの項目について全拠点で一定の進展があったが、TR支援基盤として十分な状態まで到達することはなかった。一方で、各拠点が途切れなくR&Dを進めるためには、現在のシーズ開発を推進するだけでなく、新たなシーズを継続的に補充していかなければならない。また、それらを適正に評価（due diligence）して開発トラックに乗せる必要がある。しかしながら、各拠点が学内シーズを把握する体制は決して十分な状況にはな

かったため、「今後臨床開発可能なシーズ一覧表」や「対象疾患別・開発品目別パイプライン図」、「開発シーズポートフォリオ図」の作成を求めることでパイプラインの具体化を図った。また、プログラム開始時には、各拠点でTRに必要な専門家が決定的に不足しており、全体を管理・統括する医師、R&D全般に精通したプロジェクトマネージャー、生物統計家、データマネージャー、薬事専門家等の不足が深刻であった。そこで、最初のステップとして、生物統計家、データマネージャー、薬事専門家の雇用を各拠点に強く求め、初年度中にそれら人材の配備が完了した。その後も必要な人材の確保は徐々に進んでいったが、各TRセンターが安定的に稼働し続けるためにはそうした人材を雇用し続ける必要がある。その意識を高めるため、「TRセンター運営に係る雇用実態及び雇用継続計画調査票」を作成・運用し、本プログラムを契機に雇用・育成されたコアスタッフの常勤化・定員化を促した。一方で、これまでに整備された基盤を次世代に継承するため、TRにかかる「学部学生、大学院生及び職員への教育状況調査票」を策定・運用し、各拠点におけるTR教育のカリキュラム化を図った。

また、各拠点調査時には、上述の拠点整備進捗会議に続いて、シーズ進捗会議を実施した。各会議では、知財権の確保、製剤の確保、臨床試験の実施可能性に重点を置きつつ、個別シーズの開発方針やアカデミアとしての開発の「出口」等について意見を交換した。更に、拠点側からのシーズ説明に際しては、R&Dとしてのプレゼンテーション要領を示すことで関係者の意識改革を促した。また、プログラムの進捗に合わせ、各拠点が優先的に支援するシーズについて重点的に意見交換することで議論を深めていった。その結果、プログラム終了時点（平成24年3月31日）において、プログラム全体として15件の治験届が提出され（医師主導：10件、企業主導：5件）、企業へのライセンスアウトが15件あり、更に6件が第3項先進医療（現在の先進医療B）として承認された（Table 2-3）。

Table 2-3 プログラム登録シーズの開発実績

(H19年8月～H24年3月31日)

治験届提出 (15) (下線は医師主導治験)		ライセンスアウト (15)		先進医療承認 (6) (第2, 3項)	
人工手関節	北海道	GVHD 体外診断薬	北海道	臍島移植	東北・京都
人工股関節	北海道	金マーカー刺入キット	北海道	bFGF+GHG	京都
<u>Nアセチルノイラミン酸</u>	東北	放射線治療動態追跡装置	北海道	レプチン	京都
HGF	東北	胃癌アッセイキット	北海道	γδT細胞	京都
トレハロース	東京	トレハロース	東京	エボエチンβ	大阪
頰脈治療薬	東京	ナノミセル	東京	脊髄損傷治療技術	大阪
小児補助人工心臓	東京	培養骨芽細胞様細胞	東京	製造販売承認申請 (2)	
人工真皮	京都	レプチン	京都		
レプチン	京都	チタン運動器デバイス	京都	金マーカー刺入キット*	北海道
抗体 (癌領域)	京都	人工真皮	京都	内視鏡手術ナビゲーター	北海道
筋芽細胞シート	大阪	HVJ-E	大阪	製造販売承認取得 (1)	
WT1 ペプチドワクチン	大阪	筋芽細胞シート	大阪		
細胞分離装置	財団	WT1 ペプチド	大阪	ベクトル表示変換心電図計	東京
膝関節軟骨再生	財団	BK-UM	大阪		
PLGA ナノ粒子	九大	生体吸収性 GBR 膜	財団		

* H24年4月26日製造販売承認取得

2.4 全体会議を通じた方向付けと情報共有

拠点間の情報交換やTRに関する教育・研修等を目的として、年に2回の全体会議(拡大運営委員会)を開催してきた。それぞれの会議では各拠点から自施設の基盤整備状況とシーズ開発状況について発表がなされ、それらを集約する情報としてサポート機関から直近の拠点調査結果を報告した。また、各会議には先行して実施した知財管理体制・CPC・データセンター・雇用状況・教育状況に関する調査とその集計結果を配布し、情報交換による拠点全体の底上げを図った。更に、TR支援業務の実体化を図るため、各拠点のTRセンターの組織図や知財・CPC・データセンター・契約にかかる体制の概略図の提出を求め、拠点間で情報を共有した。本会議での情報交換を通じ、プログラムに参加する全拠点が一定の方向性を持って拠点整備を進められるようになり、個々の拠点は他拠点の体制を参考にして整備を進められるようになった。また、プログラム後半年度からは、各拠点に対してTRセンターのサステナビリティに関する説明を求め、運営の自立化に関する意識を促していった。

2.5 拠点間ネットワークの推進

拠点間の情報交換を通じて共通する問題の解決を図るとともに、専門家間の有機的な協体制を構築するため、8種類の専門家連絡会(知財、CPC、生物統計・データマネジメント、薬事、TRセンター運営戦略、CRC、プロジェクトマネジメント、教育)を立ち上げ、その運営を軌道に乗せた(2回/連絡会・年)。個々の連絡会には各拠点から2名の専門家が参加し、会の目標とそれへのアプローチについて討議された。その結果、連絡会ごとに具体的な行動計画が策定され、サポート機関としては各連絡会の取りまとめを支援した。その結果、本プログラムの終了時には、個々の連絡会ごとに成果物が作成され、全ての成果物について拠点間で共有が図られた。各拠点でTRに必要な専門家が不足する中、こうした連絡会を機動的かつ継続的に実施していくことで拠点間のネットワーク形成が進み、7拠点全体のTR基盤整備とシーズ開発の効率化に寄与すると考えられる。

2.6 拠点との連携

i) 特許・競合技術・薬事検索データベースの整備

TRの成果を医療へ還元するためには、必要な権利を確保しつつ、他者特許への抵触を予防しなくてはならない。同時に、類似・競合技術の開発状況を睨みつつ開発を進める必要がある。各種の法令や制度、指針等を遵守せねばならないことは言うまでもない。については、トムソン・ロイター社から3種類の情報データベース（特許情報、競合技術情報、薬事情報）を導入し、各拠点に2つのIDを付与した。また、その利用を促進するために各種の研修会を開催し、侵害調査の必要性や調査実施時のポイント等について知識の浸透を図った。これらのデータベースを導入したことで、TRセンターのスタッフは、個々のシーズに関する特許侵害や競合技術、各国の規制動向について最新かつ詳細な情報を入手できるようになった。また、各種の研修会を通じて各拠点のR&Dリテラシーの向上が図られた。

ii) 治験対応データマネジメントシステムの整備

各拠点で治験データの管理・解析を行う際には、使用するコンピュータシステムのバリデーションを含め、GCPに沿った厳格な信頼性保証が求められる。また、当時、米国FDAは臨床試験データについて、CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium) 標準への対応を求めつつあった。そうした流れの中で、電子的に臨床試験データを管理するためには、GCP等の規制要件に対応したデータマネジメントシステムが必要であり、CDISCへの対応も必須となる。しかし、そうしたシステムの導入と運営には多大なコストと高度のノウハウを要し、個々の拠点で整備することは現実的でなかった。そこで、サポート機関として、インターネットを介して各拠点から利用できるシステム（GCP対応、ER/ES指針対応、21 CFR Part 11対応、多言語対応）とその運用体制を整備した。また、CDISCへの対応を順次進め、急速に進む試験データ電子化の流れにキャッチアップするインフラを整えた。こうし

て、本システムを利用して収集・管理したデータは米国FDAにも提出可能となり、国際共同治験にも対応可能となった。

iii) 各拠点のGCP適格性調査

GCPは臨床試験を行う上での世界のルールであり、各拠点で治験を実施するためにはその体制がGCPに適合していなくてはならない。そのため、本プログラムとして各拠点（7拠点、12施設）のGCP適格性調査を実施した。本調査とそれに付随して行われたアドバイスをきっかけに、各拠点におけるGCP体制の整備が急速に進み、大半の拠点でTR型の医師主導治験を実施できる体制が整った。

3. 橋渡し研究加速ネットワークプログラム

3.1 プログラムマネジメント方針

本プログラムに先行する「橋渡し研究支援推進プログラム」によって、わが国にTRの拠点が形成され、世界のルールに沿って本格的な開発が可能になった。しかしながら、既述のとおり、同プログラム終了時の課題として、各拠点におけるマネジメントの強化、国際競争力の強化等が残った。そうした中でスタートした本プログラムでは、拠点のシーズ育成能力を強化するとともに、拠点が自己収入を確保し、恒久的なTR拠点を確立することが目的に掲げられた。とりわけ、各拠点には、新規シーズ3件以上の医師主導治験を開始することや国際的な基準に沿ってTRを支援すること、ネットワークを構築して実用化を加速化すること等が求められた。

当センターは、先行プログラムと同様、本プログラムにおいても拠点サポートの責務を担うことになり、各拠点で国際競争力ある多様なシーズが育成され、途切れることのないR&Dパイプラインが完成することをゴールに設定した。同時に、各拠点が経営的に自立しつつ、ネットワークを介してシナジー効果が生まれる状態の実現を目指している (Table 2-4)。そのために、「国際競争」、

Table 2-4 拠点サポート方針

目的
<ul style="list-style-type: none"> ●各拠点において国際競争力ある多様なシーズが育成され、途切れることのないR&Dパイプラインが完成することをゴールとする。 ●パイプラインの持続性・生産性を高めるため、各拠点が経営的に自立し、ネットワークを介してシナジー効果が生まれる状態の実現を図る。
実施方針
<ul style="list-style-type: none"> ●①国際競争, ②シーズ育成, ③パイプライン管理, ④自立化, ⑤ネットワーク化 ●プログラム&プロジェクトマネジメントの強化

「シーズ育成」, 「パイプライン管理」, 「自立化」, 「ネットワーク化」の5つの視点を抽出し、これらを軸として拠点サポート活動を展開してきた。

3.2 プログラムマネジメントツールの開発と適用 (文末資料参照)

プログラムの開始時、上記5つの視点についてそれぞれ3つの目標項目を選定し、各項目について全拠点がプログラム期間中に達成し得る定量的な指標を提示した (5視点×3項目) (Table 2-5)。

それらを後述の全体会議で提示し、各拠点に独自の目標設定を依頼した。その上で、プログラムマネジメントツールとして各種の調査票を策定し、拠点調査時の情報整理手段として利用した。とりわけ、各拠点の目標達成状況とシーズ開発実績を把握するための書式として「拠点整備状況・開発実績調査票」(資料2-1)を、各拠点のR&Dパイプラインを可視化するためのツールとして「シーズパッケージ内容一覧」を、個々のシーズに関する基本的な情報を整理するためのツールとして「R&D基本情報」票 (資料2-3) 等を策定して利用した。なお、この「R&D基本情報」票 (資料2-3) は、先行プログラムで利用していた「R&Dデータシート」を発展させ、開発を進める上で明確化すべき事項を選択形式で整理できるよう工夫したものである。また、その策定にあたっては、データ項目を薬事規制の要件に合わせることで、治験開始に必要なデータ収集や文書整備の進捗を包括的に整理できるようにデザインした。その上で、本書式をデータベース化して「R&Dパイプライン管理システム」(303頁 Fig. 2-3) として完成させ、拠点に各シーズ情報の入力求めた。これによって各拠点におけるシーズの一元・一貫管理が可能になり、本プログラムの全シーズ情報が集約された。

Table 2-5 目標管理と達成評価

目標設定	実施事項	評価尺度
I. 国際競争	知財・研究戦略の強化	関係特許出願数
	支援水準の国際化	完了したGxP業務の数
	国際共同試験の推進	国際臨床試験立上げ数
II. シーズ育成	医師主導治験の促進	治験届受領シーズの数
	薬事承認の推進	薬事承認取得シーズの数
	保険医療化の推進	健康保険組み入れシーズの数
III. パイプライン管理	シーズ探索・評価機能の強化	パッケージへの新規組み入れシーズ数
	シーズ導出機能の強化	LO・特許譲渡契約シーズの数
	開発のステージアップ	ステージアップしたシーズの数
IV. 自立化	経済的な自立	拠点維持費に対する収入の割合
	投資効率の向上*	開発投入費に対する収入の割合*
	スタッフの定員化	コアスタッフの定員化割合
V. ネットワーク化	技術移転・共同研究の促進	拠点間の技術移転・共同研究契約数
	リソースの相互利用	他拠点からの受託業務契約数
	疾患レジストリの構築	レジストリ研究の開始数

* 定義付けが困難なため、平成25年度秋期の拠点調査からは削除

すなわち、本システムは、アカデミアのシーズ情報を国家レベルで管理するためのITソリューションとなり得る。

なお、平成27(2015)年度からは、本プログラムと厚生労働省事業とが完全に一体化する。については、平成26年度、厚生労働省事業が拠点に求める要件をも評価し得るよう各種の調査票を改定した。具体的には、「拠点整備状況・開発実績調査票」にARO機能の整備状況や基盤整備度評価スケール、多施設共同臨床試験等にかかる調査項目を追加するとともに、調査票全体の構成を見直してマネジメントツールとしての機能を強化した。また、「シーズ基本情報」票を改定して医療機器や体外診断薬にも対応させるとともに、それを格納・管理する「R&Dパイプライン管理システム」を再開発し、入力された情報を様々な角度から検索・集計できる機能を付加した。本システムに全シーズ情報を一元的に格納することで、わが国全体のシーズ開発状況を俯瞰できる仕組みができていく。

3.3 サイトビジット(拠点調査)を通じた進捗促進

先に述べた各種マネジメントツールを利用しつつ、各拠点を年に2回訪問し、拠点機能強化会議(午前)とシーズ開発進捗会議(午後)を開催してきた。拠点機能強化会議では、事前に回収した各種調査票の記載内容を確認するとともに、意見交換を通じて拠点機能の強化を促した。とりわけ、法人内におけるTRセンターの位置付けやTRセンターの体制、R&Dパイプラインの整備状況、拠点内で行われる研究の棚卸メカニズム、ライセンスアウトの体制整備、地域連携の強化策、シーズの国際展開等について集中的に質問することで潜在的な課題の顕在化を図った。また、TRセンターの雇用状況や事業計画・資金計画についても意見交換することで、自立化に向けた意識の強化を図った。

一方、シーズ開発進捗会議では、各拠点のシーズパッケージについて、種別A(関連特許出願を

目指す基礎研究シーズ)、B(非臨床POC取得及び治験届提出を目指すシーズ)、C(治験又は高度・先進医療を実施し、ヒトPOC取得を目指すシーズ)ごとに概要の説明を求めることで、R&Dパイプラインの具体化を促した。また、個別シーズの開発状況について、「シーズ一覧」や「R&D基本情報」票(資料2-3)に記載された情報に基づいて進捗を確認するとともに、質疑応答を通じて開発の促進を図った。なかでも種別B、Cシーズのうち、特に重要なものについては、拠点側にプレゼンテーションを依頼して詳細に進捗状況を確認し、開発スケジュールや開発の「出口」、企業との交渉状況等について意見を交換した。こうしてTRに必須なステップを論ずることによって潜在的な課題の顕在化を促したものである。

その結果、プログラムが開始されて2年余りが経過した平成26(2014)年5月16日時点において、先行する「橋渡し研究支援推進プログラム」と進行中の本プログラムを合わせて、31件の治験届が提出された(医師主導:24件、企業主導:7件)(Table 2-6)。更に、企業の協力を得て、既に6件のシーズが製造販売承認を取得するとともに、6件のシーズが保険医療に組み込まれた。こうして、国が整備を進めてきたアカデミアのR&Dパイプラインが着実に稼働し、そこで育まれたシーズが順次企業に引き継がれる体制が整いつつある。

Table 2-6 プログラム登録シーズの開発実績

(第1・2期橋渡しプログラム H26.5.16現在)

実績の種類	シーズ数
治験届提出(医師主導)	24
治験届提出(企業主導)	7
製造販売承認申請	6
製造販売承認取得	6
保険医療化	6
ライセンスアウト	28
先進医療承認	10
その他の商品化	4

3.4 全体会議を通じた方向付けと情報共有

各拠点のTR支援機能を強化するために必要な情報を共有し、共通する問題の解決を図ることを目的として、これまでに各年2回の全体会議（運営連絡会）を開催してきた。本会議には各拠点から代表者2名の出席を要請し、拠点機能の整備状況とシーズ開発状況について情報共有と意見交換の場を提供したものである。とりわけ、各会議では、各拠点におけるR&Dパイプラインの稼働状況や研究棚卸とサイエンス強化の方策、シーズ開発実績、拠点間ネットワーク形成の取組み、ARO機能の整備状況、自立化の具体的計画等について各拠点に報告を求め、拠点間で情報を共有した。また、サポート機関からの報告として、拠点調査時に提示された各評価指標の目標達成状況、人材確保状況、基盤整備度評価スケール、各シーズの開発実績等を拠点名とともに提示することで、拠点間の適度な競争意識を促した。更に、サポート機関として実施した特許・競合技術の調査結果や海外TRセンターの調査結果等を報告し、拠点強化の参考に供した。今後も継続的に本会議を開催し、各拠点には拠点機能整備状況や目標達成状況、個別シーズの開発状況・実績等について説明を求めつつ、共通する問題の解決・改善を図っていく。

3.5 拠点間ネットワークの推進

各拠点が国際競争力ある恒久的なTRセンターとして確立・自立化するためには、強力な拠点間ネットワークによるシナジー効果の創出が鍵となる。については、本プログラムの一環として行われるネットワーク構築事業の立上げを支援した。とりわけ、活動の中心となる3本の柱を提案して議論の活性化を図った。その結果、東北大学を事務局として、①被験者リクルート促進体制の構築、②共有リソース活用体制の構築、③相互モニタリング体制の構築、からなる3つのワーキンググループが立ち上がった。その後も、本ネットワーク構築事業で定期的・継続的に実施される会議等に参加して助言等を行うことで、拠点間ネットワーク

の実体化を促してきた。とりわけ、相互モニタリング体制構築ワーキンググループでは、対象となる臨床試験のモニタリング業務の指導者的役割を担い、実施体制の構築をリードした。今後も引き続きワーキンググループに参加して必要な助言等を行っていく。

3.6 拠点との連携

i) 知財戦略の策定支援

TRを進めて実用化につなげるためには、周到に吟味された特許戦略と出版戦略、すなわち緻密な研究戦略が必要となる。そのためには、他者特許への抵触を予防するとともに、世界の開発状況や企業の動向を正確に把握せねばならない。しかし、複雑な侵害調査や海外企業の調査を個々の拠点で実施するのは現時点で限界がある。そこで、拠点が支援するシーズの中で優先度が高いと判断されるものを選定・調査し（平成24年度：5件、平成25年度：11件）、その調査結果を関係拠点に提供するとともに、拠点側の実務担当者との意見交換を通じて調査ノウハウの蓄積を支援した。なお、シーズの選定にあたっては、各拠点で開発を進めるシーズの中で、特許が成立または特許出願が完了しており、かつ、技術・製品・製剤規格等が定まっているものを優先候補とし、その中からわが国の独自技術として国際展開が可能と考えられるシーズを選定した。また、調査に際しては、選定シーズの特許侵害の可能性や競合・周辺技術の特許動向を明らかにするだけでなく、国際的な競合技術や商業的な位置づけ、市場動向等についても検討することで、当該シーズの事業性を明らかにすることを試みた。更に、これらの調査では、調査方針の策定や既知の情報収集のための事前調査、調査結果の中間報告会や最終報告会を、開発責任者・知財担当者とともに実施した。そうすることで、調査結果を拠点に提供するだけでなく、各拠点における調査ノウハウの蓄積や開発戦略策定機能の強化を図った。

4. 今後の方向性

4.1 各拠点の経営の自立化

先行する「橋渡し研究支援推進プログラム」と現行の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」によって、各拠点に一定のTR支援基盤が整備されたものの、拠点の自立化に向けた道筋は未だに不透明なままである。実際、各拠点が自律的かつ恒久的な拠点として活動し続けるためには、基盤に対する国の支援がなくても継続的にスタッフが雇用され、個々のR&Dプロジェクトが途切れることなく進行する状態を実現せねばならない。実際、現行プログラムの資金も「基盤」から「シーズ」へとシフトする中、シーズに投入される資金から適正な金額がTRセンターに割り振られ、センターの裁量で自由に使用できる仕組みが必要である。そのための方策として、公的研究費の申請に際しては、開発に必要な費用を学内外のTRセンターと相談して見積り、TRセンターへの配分と併せて計上することをルール化することが考えられる。その際、TRセンターに配分される資金については、人件費等にもスムーズに活用できるよう弾力的な運用を可能にすべきである。医薬品等の研究開発にかかる研究の全てにこうしたルールを適用することでTRセンターの自立化が促進されるとともに、シーズへの研究費をインセンティブとしたTRセンター間の競争が促進されるであろう。ただし、TRセンター業務の全てが特定のシーズ支援に関連するものではなく、研究者の相談対応や教育・訓練、各種コーディネーション等の業務が一定の比重を占める点には配慮が必要である。そうした部分については、各機関独自の財源（例えば、病院長裁量経費）で何らかの手当てがあつて然るべきである。実際、特定機能病院には、医療法によって「高度の医療技術の開発と評価」を行う責務が課せられており、その完全な履行が求められよう。そのためには新規医薬品・医療技術の開発基盤が必要であり、その基盤を維持・発展させるための人材の育成と継続的雇用は

各法人の責任である。については、各TRセンターに求める自立化の定義を、「基盤の維持に対する国からの補助金が無くても、安定してTRセンターの活動を継続できる状態」として提案したい。

また、先行プログラム終了時には、サポート機関として、各拠点の経営感覚の乏しさを指摘するとともに、知財権、CPC、データセンター、医師主導治験の観点から、当面考えられる自立化の方策を例示した。当時から既に2年以上が経過した中、若干の事例が出始めたところである。例えば、知財権について、先行プログラムと現行プログラムを併せて既に28件（平成26年5月16日時点）のシーズが企業へライセンスアウトされ（Table 2-6）、拠点にライセンス収入が入り始めた。ただし、現時点でその収入金額は大きいものではなく、本格的な知財管理経営を実現するには、実際の用途を見据えた強い特許の獲得に努力し続ける必要がある。また、CPCについて、一部を企業に貸与して維持・管理料収入を得ている拠点があるが、細胞製剤等の製造を外部から受託して健全な収支バランスを実現した拠点はまだない。同様に、データセンターについて、全拠点で一定の体制整備がなされ、データマネジメントや統計解析業務の対価を受領している拠点があるが、規制要件に対応したデータ管理システムを利用して本格的に治験業務を受託している拠点はまだない。また、いくつかの拠点ではTR型医師主導治験の実施体制が整備され、企業から早期治験の受託が始まった。ただし、これらの事例は現時点で限定的であり、健全なビジネスレベルにまで成熟するには時間がかかる。

なお、各拠点の自立化を推進する上で、米国TRセンターの取組みには参考にするべき点がある。例えば、米国政府のプログラムに参加するTRセンター（62か所）の大半は経営的に自立したものではないが、40年以上の歴史の中でセンターのサービス体系が確立している。すなわち、各センターでは、研究者に対するサービスが根柢・可視化され、一部のサービス（例えば、臨床試験ユニット）については、詳細な価格設定の下、学内外の

研究者にサービスが提供されている。わが国TRセンターであっても、自らが提供するサービスを可視化した上で無償・有償に仕分けし、後者については早急にサービス価格を設定して適正に運用すべきである。また、TRセンターの貢献によって法人が受領する知財収入や事業収入については、センターへの配分ルールを早急に策定する必要がある。そもそも自立化の前提条件として、事業体としてのTRセンターの範囲を明らかにして、センターとしての収支を明確化する必要がある(バランスシートの作成)。何よりも、センターは研究者(顧客)にサービスを提供し、研究者はそれを購入する、という意識改革が必要である。

4.2 拠点の特色化と他拠点とのネットワーク化

現在、各拠点はTRの全スペクトラムについて包括的な支援体制を構築しようとしているが、それが一定レベルに達した段階で選択と集中の動きがあって然るべきである。その際、学内のTRセンターとして必然的に担わねばならない機能とそうでない機能を仕分けするとともに、他の類似機関に比べての優位性、サービスとしての継続性等について十分に検討せねばならない。また、センター内の環境を分析して「強み」と「弱み」を明らかにするとともに、置かれた外部環境に照らして「好機」と「脅威」を見極めることも必要になる。そうしたプロセスを経て、個々の拠点は自らの得意分野を更に強化しつつ、不得意分野を外部に委ねるといった動きが出てこよう。その結果として、必然的に拠点の特色化、すなわち、他拠点との差別化が図られていく。サポート機関としてもそうした動きを促進し、特に強化し得る機能についてコアコンピタンス(戦略的価値×業務遂行能力)の確立を促していく。逆に、安定的なサービス体系としてコアコンピタンスが確立しない限り、TRセンターとしての実質的な自立化は無い。

一方、現行プログラムでは、東北大学を事務局としてネットワーク構築事業が進行中であり、ここでは3種類のワーキンググループ(被験者リクルート促進、共有リソース活用、相互モニタリン

グ)が活動している。こうした活動を継続することで、わが国全体のTR支援基盤の効率化とTR自体の加速化がもたらされ得る。また、拠点間の有機的な協力体制が構築され、拠点全体の体制強化に繋がるであろう。サポート機関としては、これらワーキンググループの活動を側面から支え、拠点間のシナジー効果の創出を促していく。なお、各拠点に必要な専門家が不足する中、先行プログラムで立ち上げた8種類の専門家連絡会は拠点間ネットワークのモデルであった。そのネットワークマネジメントを担う中核機関として、ARO(Academic Research Organization)協議会が発足し(平成24年2月)、これら連絡会の運営母体は同協議会に移った。この活動を継続していくことで、各拠点の基盤整備とシーズ開発の効率化とノウハウの共有が期待されよう。本プログラムのサポート機関としては、ARO協議会との連絡を密にしつつ、相補的な連携を進めていく。

4.3 競争力をもつための国際戦略や地域戦略

医薬品・医療技術開発は益々加速化し、国際競争は更に激化している。知財権の獲得と強化、及びTRとそれを成功に導くクリティカルパスリサーチの強化はライフサイエンスの生命線であり、そこには十分かつ継続的な投資が必要である。しかしながら、国際競争の中で現在の投資水準はあまりに低く、臨床開発に対する国の投資額はビッグファーマ1社の投資額(例えば2,000億円/年)にさえ遠く及ばない。医薬品や新規医療技術・機器開発における国際競争力の喪失は海外のビッグファーマに国民の健康を委ねてしまうことになりかねず、その強化のためには国として継続的な投資が必要である。ここで特に強調しなければならない点は、臨床開発はまさしく特許ビジネスであり、資金調達・事業化・医療化等の全てが特許の強さと範囲に依存していることである。すなわち、アカデミアにおけるR&Dパイプライン整備の成否もそこにかかっており、研究の特許出願を促進しつつ、綿密な知財戦略を立てない限り強力なパイプライン形成は無理である。実際、

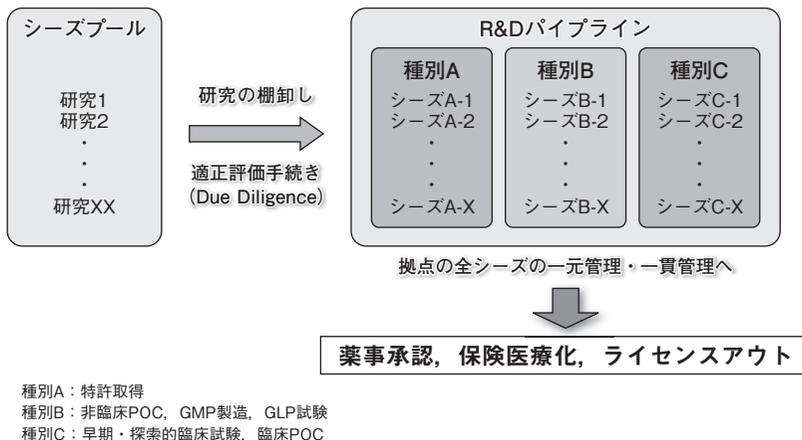
各TRセンターが、国際的に通用するTR拠点として生き残るためには、太く強力なR&Dパイプラインの確立が不可欠である。

そのためには、大学内で行われている膨大な基礎研究（シーズプール）の中から臨床開発に結び付く可能性のある研究を同定し（研究の棚卸）、強い権利を確保した上で（特許出願）、順次シーズ開発のトラックに載せていかねばならない（Fig. 2-2）。より多くの有望シーズを獲得するためには、機関や部局の垣根を越えて広く研究の棚卸しをする必要がある。強い権利を確保することではじめて企業へのライセンスアウトが進むのであり、研究から生まれた重要シーズの開発に基づく知財管理経営を根付かせる必要がある。そのためには、特許出願を目指す革新的な研究への資金投入を更に増やして科学力を強化すべきである。とりわけ、国際競争力のある「シーズ」として研究を育てる必要があり、実用化の際の臨床的なポジショニングを明確化しつつ、大学として知財権や競合技術の調査機能を持つべきである。当然ながら、わが国発の技術を海外に展開するためには、世界に通用する品質水準（GMP, GLP, GCP等）に沿って開発を進めなくてはならない。こうした体制は安定した拠点機能の上に成立するものであり、各法人は責任をもってTRセンターの機能を維持・発展させ、シーズの一元・一貫管

理体制の下にクリティカルパスリサーチを推進する必要がある。一方で、医薬品・医療技術にかかる開発競争はますますグローバル化し、臨床試験の電子化と標準化の流れが急速に進んでいる。その流れにキャッチアップするためには、各種規制要件（GCP, 21 CFR Part 11）に対応したコンピュータシステムを利用して、各国当局に電子申請可能なデータ収集とドキュメンテーションが必要になる。とりわけ、米国FDAは2017年を目途に臨床試験データをCDISC標準で提出することを義務化しつつあり、わが国も対応を迫られている。こうした要件に対応し得る強固なITインフラがあってこそ、わが国アカデミアが主導する臨床試験の国際展開も可能になる。

また、各拠点が「拠点」であり続けるためには、近隣機関の有望シーズを積極的にリクルートするとともに、近隣機関自体の機能強化にも努力すべきである。とりわけ、世界的に臨床試験の加速化が求められる中、近隣機関とのネットワークを形成して、臨床試験を迅速に終結する仕組みを構築する必要がある。サポート機関としてもそうした地域ネットワークの形成を推進してきた結果、拠点を中心とするTR／臨床試験ネットワークが稼働し始めた（HTR：HTR ネット、東北大：TTN、東大：UHCT Alliance、名大：C-CAM、京大：Kyoto Alliance For Clinical Achievement、阪大：

Fig. 2-2 研究棚卸と系統的シーズ発掘



ACT-Japan, 九大: WAT-NeW). 今後は、それらのネットワークの実体化と実効性の評価が必要になる。なお、近隣機関との連携の具体例として、米国ハーバード大学を中心に運用されているSHRINEというシステムが挙げられる。同システムは、関連5病院の電子カルテから患者情報を匿名化して一元化し、病名等での検索を可能にすることで、潜在的な被験者の洗い出しを可能にするものである。また、地域で行われる臨床試験の検索を可能にして市民に自主的な参加を促すシステムや、地域の患者が被験候補者としての自らの情報を登録するシステム等、市民と拠点との直接的なコンタクトの仕組みがあってもよい。なお、稀少疾患については、近隣機関のみならず、全国規模での疾患レジストリ（患者台帳）を構築することではじめて臨床試験の迅速化が図られよう。一方で、臨床試験への研究費投入の仕組みを工夫することによっても、こうした地域ネットワークを強化し、臨床試験を加速化することができる。例えば、研究の採択条件や研究費の配分条件として、1年以内の被験者登録完了を義務付けることを考えてはどうか。そうすることで、必然的に臨床試験の促進体制が強化され、近隣機関や関連学会、患者団体と連携した被験者リクルートの動き（ネットワーク化）が活発化するであろう。

4.4 サポート機関の責務と課題

「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」のサポート機関としての責務は、TRIのスタッフが主に担っている。TRIでは、冒頭に述べた文部科学省の委託事業を通じてTRの基盤整備に一貫して取り組み、その過程で蓄積したノウハウに基づいて本業務を遂行中である。とりわけ、先行プログラムの成果として、TRの拠点形成はほぼ完了したものの、各拠点におけるマネジメントの強化は今も大きな課題である。実際、プログラムを強力に推進して大きな成果を出すためには綿密なプログラムマネジメントが不可欠であり、それと密接にリンクして、①リソースを管理して個々のシーズ開発を強力に進める体制の整備（プロジェ

クトマネジメント）、②継続的に新たなシーズを同定・評価して開発のプロセスを進める体制の整備（パイプラインマネジメント）、③シナジー効果が生まれる拠点間の連携体制の整備（ネットワークマネジメント）が必要となる。いずれのレベルのマネジメントにおいても、高い目標の設定とそれを実現するためのたゆまぬ努力が必要なことは言うまでもない。サポート機関としては、引き続きマネジメントツールとその利用法を工夫しつつ、プログラムマネジメントを計画的な段階から科学的な段階へ、そして統合的な段階へ、更には戦略的な段階へと進化させていく。とりわけ、「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」で掲げられている目標（2015年度までに医師主導治験届出数20件/年、2020年度までに医師主導治験届出数40件/年等）を達成するために基盤整備とシーズ開発の両方を推進し、拠点機能の更なる強化を図っていく。

以上、サポート機関として行ってきた活動は、平成26（2014）年5月30日に施行された「健康・医療戦略推進法」の主旨と合致して、実用化のための戦略的な研究を基礎段階から一貫管理できる体制の構築を目指すものである。そうすることで、わが国アカデミアに恒久的・自律的なTR拠点が確立し、そのパイプラインには常に多くのシーズが流れるようになる。また、各拠点では綿密な特許戦略に基づくライセンスアウトが一般化するとともに、国際的に通用する品質水準でのTR支援が常態化するであろう。同時に、わが国アカデミア全体のR&Dパイプラインが可視化され、国として投資すべきシーズが戦略的に選定できるようになっていく。その結果、社会負担が大きい疾患の制圧に向けたアジェンダが設定され、それに沿って合理的に国家資金を投入することも可能になろう。一方で、臨床試験の電子化・標準化が更に進むことは間違いなく、医薬品・医療技術の効果と安全性を評価するための情報量が飛躍的に増加していく。また、臨床試験データの解析作業の一部は自動化され、瞬時にルーチン的に処理されるようになるであろう。こうした臨床開発の変革

期にあって、わが国が国際競争の舞台に残り続けるためには、日々進化する最新の科学に照らして戦略的にイノベーションの仕組みを構築する必要がある。当センターとしては、臨床科学の原理と思想に基づきつつ臨床開発基盤の整備を更に進めるとともに、引き続き臨床試験の合理化を促していく。

5. まとめ

国が整備を進めてきたアカデミアのR&Dパイプラインが着実に稼働しており、薬事承認を取得するシーズが順次出始めた。また、パイプラインで育まれているシーズには革命的なものが含まれており、既に治験が進行中のものもある。こうして形成されたR&Dパイプラインを確固たるものとし、国の支援を受けずとも自律的に稼働し続け得る強固な状態にまで発展させねばならない。とりわけ、綿密なプログラムマネジメントの下に現行プログラムを完遂することで、わが国アカデミアは世界をリードする競争力を獲得することになる。また、(独)日本医療研究開発機構の施策の下、厳格なPDCAマネジメントを通じてアカデミア発シーズの一元・一貫管理を実現することで、わが国は強力な医療イノベーション創出国家になるであろう。

文 献*

- 1) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.tr.mext.go.jp/>
- 2) 永井洋士. 動き出したアカデミア発シーズの治験 サポート室からの報告 橋渡し研究支援拠点の整備状況とそのネットワーク化. 臨床評価. 2011; 39(2): 221-6.

- 3) 福島雅典. 動き出したアカデミア発シーズの治験 まとめと今後の展望 — イノベーション促進のためのネットワークマネジメントについて —. 臨床評価. 2011; 39(2): 317-22.
- 4) Rebecca D. Kush, 福島雅典, 竹之内喜代輝, 永井洋士, 城野隆子, 小島伸介. 世界標準としてのCDISC・その歴史, 現状, 将来展望 — CDISC代表Kush博士との対談 —. 臨床評価. 2012; 39(3): 547-57.
- 5) 福島雅典. ライフサイエンス・イノベーション — 生まれ変わる日本の大学像 — アカデミアの臨床開発基盤 創生と発展 橋渡し研究支援推進プログラムの歴史的使命と達成. 臨床評価. 2012; 40 Suppl XXXI: 20-5.
- 6) 永井洋士. ライフサイエンス・イノベーション — 生まれ変わる日本の大学像 — 各拠点の達成と課題 サポート室からの報告. 臨床評価. 2012; 40 Suppl XXXI: 29-33.
- 7) 福島雅典. イノベーションをマーケットへ サポート機関からの報告. 臨床評価. 2013; 41(1): 12-8.
- 8) 福島雅典. イノベーション創出力の現状と強化策. 臨床評価. 2013; 41(1): 151-66.

第II章 資料一覧 (文末資料)

文部科学省橋渡し研究

加速ネットワークプログラム

プログラムマネジメントツール一式

2-1	拠点整備状況・開発実績調査票	282
2-2	拠点機能・成果基本情報票	293
2-3	R&D基本情報	295
2-4	シーズ一覧	304
2-5	臨床試験一覧	305
2-6	種別Aシーズ管理状況一覧表	306

* 文献2以下は本論と関連する「臨床評価」誌掲載論文・講演録等である。

資料2-1

拠点整備状況・開発実績調査票

事業名(実施事業名にチェック願います)

文部科学省： 橋渡し研究加速ネットワークプログラム

厚生労働省： 早期・探索的臨床試験拠点整備事業 臨床研究中核病院整備事業

複数の事業を実施している拠点については、本調査票にそれらをまとめて記載願います。

本調査票の概要

注1) 本調査票中、「現時点」は平成25年10月1日として下さい。

注2) 「文科省」「厚労省」の記載がある箇所については該当部分に記載願います。

1. 臨床開発・評価の体制

1-1 組織・体制

1-2 ARO機能

1-3 基盤整備度評価スケール

1-4 人材確保状況

2. 臨床開発・評価の実績

2-1 目標の設定と達成

2-2 特許出願の実績

2-3 シーズ開発の実績

2-4 臨床試験の実績

3. 自立化

3-1 事業計画・資金計画

3-2 TRセンター／臨床試験支援センターの運営資金増加に向けた取組

4. ネットワーク形成

4-1 拠点間ネットワーク

4-2 地域連携

5. R&Dシーズの国際展開

5-1 国際臨床試験

5-2 海外での承認申請

1. 臨床開発・評価の体制

1-1 組織・体制

各部門の名称、機能、部門責任者、業務フローがわかるよう概略図で説明して下さい(文科省／厚労省の資金区分がわかるよう工夫願います)。

①法人としての臨床開発・評価推進体制図(PPTを貼付願います)

(法人内のTRセンター／臨床試験支援センターの位置づけがわかるよう説明して下さい)

②TRセンター／臨床試験支援センター組織体制図(PPTを貼付願います)

- ③法人全体のパイプラインの管理状況 (PPTを貼付願います)
(TRセンター／臨床試験支援センターのみならず、法人全体のパイプライン管理状況について説明して下さい)
- ④法人内の研究棚卸と系統的なシーズ発掘の方法 (PPTを貼付願います)
(シーズ発掘のための研究棚卸の範囲と方法、検討フローについて説明して下さい)
- ⑤知財戦略検討フロー図 (PPTを貼付願います)
- ⑥細胞調整施設運営体制・フロー図 (PPTを貼付願います)
- ⑦データセンター運営体制・フロー図 (PPTを貼付願います)

1-2 ARO機能

臨床開発・評価を行うための機能 (ARO機能) について、現時点の整備状況、事業終了時の整備目標を簡条書等で記載して下さい (各150字以内、文科省／厚労省の資金区分がわかるよう工夫願います)。該当する設備・体制等が無い場合は「該当無し」と記載願います。

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)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

バイオマーカー評価設備 (イメージング, オミクス関連, 付帯設備等)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

細胞調製施設 (ユニット数, GMP対応, 稼働状態等)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

製剤製造施設 (GMP対応, 稼働状況, 付帯設備等)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

非臨床試験実施体制 (設備・人員体制 GLP / Non-GLPともに)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

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)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

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)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

モニタリング体制 (人員, リスク評価, サンプルングSDV, リモートSDV等)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

監査体制 (人員, SOP, 対象等)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

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, 貴施設の役割・体制)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

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)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

人材育成体制 (知財教育, 生物統計コース, CPC技術者訓練等)	
現時点の整備状況	
終了時の整備目標	

(その他に特筆すべき取り組みがあればテーブルを追加して記載して下さい)

1-3 基盤整備度評価スケール

事業開始時点及び現時点について、臨床開発・評価にかかる基盤整備状況を下記の5段階で自己評価して下さい。

- 1: 人員・組織・体制整備の方向性を検討中
- 2: 人員・組織・体制整備の方向性が定まり、具体的な実行計画を検討中
- 3: 具体的な実行計画が定まり、運用を通じて実効性を評価中
- 4: 運用を通じて実効性が評価され、問題点を抽出中
- 5: 運用を通じて実効性が評価され、十分に機能することが確認された

なお、「開始時点」は、橋渡し研究支援推進プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラム、早期・探索的臨床試験拠点整備事業、臨床研究中核病院整備事業のいずれかに採択された最も早い時点とします。

項目	自己評価	
	開始時点	現時点
①シーズを評価・選定する体制		
1) 自施設が有する臨床開発・評価案件に関する情報が一元的に管理され、定期的に情報が更新されている。		
2) 個々の案件について、開発のハードル (知財権確保, 製剤確保, 臨床試験実施の可能性等) を見据えた吟味がされている。		
3) R&Dとして開発・評価する案件を選択する上で、知財権に関する適正評価手続き (due diligence) がなされている。		
4) 知財権に関する due diligence 結果と競合開発者の調査を踏まえ、開発・評価する案件の優先順位を決める体制ができています。		
5) R&Dとして開発・評価する個々の案件について、新たな特許取得方針, 既存特許延長方針等について、戦略的な吟味がなされている。		
特記事項		

②試験物の製造を管理する体制		
1)	各種の専門家が参加して試験薬／機器のスペックを吟味し、それを決定する体制ができています。	
2)	治験に対応した試験薬／機器の製造施設（例：細胞加工施設）を有し、それが適切に管理されている。	
3)	試験薬／機器の製造を外部に委託する際、適切な仲介／斡旋がなされ、製造の進捗を把握・管理する体制ができています。	
4)	ヒトへの投与を前提として薬効（性能）・毒性試験のスペックを吟味し、それを決定する体制ができています。	
5)	試験薬を院内製剤として取り扱うための品質管理規定が整備され、それに基づいた管理体制ができています。	
特記事項		
③臨床試験を準備する体制		
1)	プロトコル等の開発に、臨床試験専門家、生物統計家、データマネージャー等が参加し、研究の品質を高める体制ができています。	
2)	プロトコル等の開発を実務的に支援するマンパワーが確保され、試験計画を周到かつ詳細に文書化する体制ができています。	
3)	プロトコル等が適正に審査され、研究の倫理性・科学性・安全性を確保する体制、利益相反関係を適切に判断する体制ができています。	
4)	「自ら治験を実施する者」として、開発型の標準作業手順書（SOP）の整備が完了しています。	
5)	「自ら治験を実施する者」として、規制当局対応を行うための専門家が確保されている。	
特記事項		
④臨床試験を実施する体制		
1)	「自ら治験を実施する者」として、試験薬／機器を適正に管理する体制ができています。	
2)	「自ら治験を実施する者」として、必須文書等を適正に管理する体制ができています。	
3)	「自ら治験を実施する者」として、臨床試験実施部門とは独立してデータ管理を行う体制ができています。	
4)	「自ら治験を実施する者」として、臨床試験実施部門とは独立してモニタリングを行う体制ができています。	
5)	「自ら治験を実施する者」として、被験者のリクルートを系統的に促進する体制ができています。	
特記事項		
⑤プロジェクトを管理する体制		
1)	R&Dとして開発・評価する個々のシーズについて、開発戦略会議が定期的に行われている。	
2)	R&Dとして開発・評価する個々のシーズについて、工程表に基づいたスケジュール管理がなされている。	
3)	R&Dとして開発・評価する個々のシーズについて、開発の最終ゴールとプロジェクトとしての「出口」が明確にされている。	
4)	R&Dとして開発・評価する個々のシーズについて、その進捗情報が一元的に管理されている。	
5)	R&Dとして開発・評価する個々のシーズについて、関係部門／関係企業との契約を円滑に処理する体制ができています。	
特記事項		
⑥院内でFirst-in-human*（FIH）試験を計画・実施する体制（※医療機器の場合、ヒトに初めて適用する試験を指します）		
1)	FIH試験の計画に際し、TRセンターが主導して規制当局と相談する体制ができています。	
2)	FIH試験の計画に際し、各種専門家が参加して試験物の品質と安全性を評価する体制ができています。	
3)	FIH試験の実施に際し、臨床薬理／安全性評価の実務に精通した専門家が関与する体制ができています。	
4)	FIH試験を円滑に実施するために、専用の病床と専任のスタッフが確保されている。	
5)	FIH試験で発生する緊急事態（アナフィラキシーショック等）に迅速かつ的確に対応できる体制ができています。	
特記事項		
⑦多施設共同研究を計画・実施する体制		
1)	多施設共同研究の計画に際し、参加施設の研究実施体制を評価して必要な支援を提供する体制ができています。	
2)	多施設共同研究で発生する有害事象を収集して評価し、適切に対応する体制ができています。	
3)	多施設共同研究の実施に際し、関連病院とのネットワークを通じて被験者リクルートを促進する体制ができています。	
4)	多施設共同研究のデータセンターとして、効率的にデータを収集し、厳格に管理し、安全に保存する体制ができています。	
5)	自施設を中心として国際共同研究を実施するために、GCPに準拠したSOPが整備されている。	
特記事項		

⑧研究データの信頼性を確保する体制		
1)	データ定義からデータ固定に至る手順が文書化され、研究の特性に応じてデータマネジメント計画書が作成されている。	
2)	各種規制要件（GCP、ER / ES 指針等）に対応し、バリデートされたデータ管理システムが適正に運用されている。	
3)	臨床的な洞察を踏まえて統計解析計画書が作成され、所定のプロセスで承認されている。	
4)	個々の研究の目的とリスクに応じて、合理的なモニタリング計画書が作成されている。	
5)	臨床試験データや統計解析結果等について、所定のプロセスに沿って点検と監査が行われている。	
特記事項		
⑨研究の倫理性・科学性・安全性・利益相反を審査する体制		
1)	GCP で求められる倫理審査委員会の要件を満たし、世界標準に合致する品質レベルが確保されている。	
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）によって、プロトコルや試験物概要書が事前にレビューされている。	
3)	倫理審査の内容が記録され、Web サイト等を通じて適切に情報が開示されている。	
4)	多施設共同研究の中央倫理委員会として、所定の手順に沿って厳格な審査が行われている。	
5)	研究者個人並びに組織としての利益相反関係が審査され、適正に管理・開示されている。	
特記事項		
⑩臨床研究にかかる教育・啓発・広報の体制		
1)	自施設の関係者に対し、GCP 及び個々の研究に関する講習会等が実施され、教育記録が管理されている。	
2)	自施設の関係者に対し、個々の研究の手順に則した実地教育がなされ、教育記録が管理されている。	
3)	施設内外の研究者等に対し、臨床研究に関する講習会が定期的に開催されている。	
4)	被験者やその家族に対し、関係する臨床研究の情報を提供し、相談に応ずる窓口が整備されている。	
5)	Web サイト等を通じて、自施設で実施中の臨床研究に関する情報が公開されている。	
特記事項		
①から⑩の各項目を1点とした際の合計点 (250点満点)		

1-4 人材確保状況

TRセンターと臨床試験支援センターを合わせたマンパワーをFTE (Full time equivalent) ^{注1)} 換算で記載願います。

職能分類	人頭	FTE		専任者数 ^{注2)}
		文科省	厚労省	
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				
合計				

注1) 常勤換算時のマンパワーとして、例えば週2日勤務の場合には0.4人、月1回半日勤務の場合には0.025人等と記載願います。

注2) TRセンター／臨床試験支援センターの業務に専ら従事している（診療部門等と兼任しておらず、センターの業務に100%従事している）スタッフ数を、文科省・厚労省事業を合わせて記載願います。

2. 臨床開発・評価の実績

2-1 目標の設定と達成

該当する事業期間内の達成目標と現時点での達成状況をそれぞれ記載願います。

表2-1-A 目標と現時点での達成 (文科省)

従来どおりR&Dパイプライン管理システム「拠点機能・成果基本情報票」に入力下さい。平成25年秋の調査ではシステム画面の修正が完了しておりませんが、下記2カ所(取消線部分)の修正がありますので、入力に際しては、別紙5「拠点機能・成果基本情報票Ver1.3」のコメント・注釈をご参照願います。

目標設定	実施事項	評価尺度	目標件数	現時点での達成
国際競争	知財・研究戦略の強化	関係特許出願数	件	件
	支援水準の国際化	完了したGxP業務の数	件	件
	国際共同試験の推進	国際臨床試験立上げ数	件	件
シーズ育成	医師主導治験の促進	治験届け受領シーズの数	件	件
	薬事承認の推進	薬事承認取得シーズの数	件	件
	保険医療化の推進	健康保険組み入れシーズの数	件	件
パイプライン管理	シーズ探索・評価機能の強化	パッケージへの新規組入れシーズ数 ^{注1)}	件	件
	シーズ導出機能の強化	LO ^{注2)} ・特許譲渡契約シーズの数	件	件
	開発のステータスアップ	ステータスアップしたシーズの数 ^{注3)}	件	件
自立化	経済的な自立	拠点維持費に対する補助金の割合 拠点維持費に対する収入の割合 ^{注4)}	%	%
	投資効率の向上	シーズ開発費に対する収入の割合	%	%
	スタッフの定員化	コアスタッフの定員化割合 ^{注5)}	%	%
ネットワーク化	技術移転・共同研究の促進	拠点間の技術移転・共同研究契約数	件	件
	リソースの相互利用	他拠点からの受託業務契約数	件	件
	疾患レジストリの構築	レジストリ研究の開始数	件	件

(次の表に「注」の説明あり)

表2-1-B 目標と現時点での達成 (厚労省)

該当しない項目については、N/A (Not Applicable) と記載願います。

目標設定	実施事項	評価尺度	目標件数	現時点での達成
国際競争	知財・研究戦略の強化	関係特許出願数	件	件
	支援水準の国際化	完了したGxP業務の数	件	件
	国際共同試験の推進	国際臨床試験立上げ数	件	件
シーズ育成	医師主導治験の促進	治験届け受領シーズの数	件	件
	薬事承認の推進	薬事承認取得シーズの数	件	件
	保険医療化の推進	健康保険組み入れシーズの数	件	件
パイプライン管理	シーズ探索・評価機能の強化	パッケージへの新規組入れシーズ数 ^{注1)}	件	件
	シーズ導出機能の強化	LO ^{注2)} ・特許譲渡契約シーズの数	件	件
	開発のステータスアップ	ステータスアップしたシーズの数 ^{注3)}	件	件
自立化	経済的な自立	拠点維持費に対する収入の割合 ^{注4)}	%	%
	スタッフの定員化	コアスタッフの定員化割合 ^{注5)}	%	%
	ネットワーク化	技術移転・共同研究の促進	拠点間の技術移転・共同研究契約数	件
ネットワーク化	リソースの相互利用	他拠点からの受託業務契約数	件	件
	疾患レジストリの構築	レジストリ研究の開始数	件	件

注1) 該当する事業で新規に支援を開始したシーズの数とお考え下さい。

注2) ライセンスアウト：ある段階まで研究開発したシーズに関する特許権やデータ、ノウハウ等を企業に売却したり、使用を許諾したりすること、契約一時金や開発の進捗に応じたマイルストーン、販売額に応じたロイヤリティー収入がもたらされます。

注3) 各シーズを「A：関連特許出願を目指す基礎研究シーズ」、「B：非臨床POC取得及び治験届提出を目指すシーズ」、「C：治験又は高度・先進医療を実施し、ヒトPOC取得を目指すシーズ」に分類いただき、開発がA→BまたはB→Cの段階に移行した場合を指します。

注4) 前年度実績について、(TRセンターがセンター外から受領した収入※) ÷ (TRセンター基盤の整備・維持に要した費用) × 100として計算願います。※シーズ開発に関連して受領した国からの補助金を含まますが、基盤維持に対する国からの補助金は除きます。

注5) (本事業の資金に依存せず、他の安定的・継続的な財源によって雇用されているスタッフの数) ÷ (TRセンターの運営に不可欠と考えるスタッフ数) × 100として計算願います。

2-2 特許出願の実績

TRセンター／臨床試験支援センターが支援するシーズ開発（事業に登録されたものに限る）について、該当する事業開始時から現時点までに自施設から出願した特許について記載願います。

表2-2-A 出願の種類・件数（文科省）^{注1)}

	出願種類	件数	該当するシーズ整理No. ^{注3)}
基本特許（物質特許等）	国内		
	PCT ^{注2)}		
	外国		
周辺特許（用途特許，製剤特許，製法特許等）	国内		
	PCT		
	外国		

表2-2-B 出願の種類・件数（厚労省）^{注1)}

	出願種類	件数	該当するシーズ整理No. ^{注3)}
基本特許（物質特許等）	国内		
	PCT ^{注2)}		
	外国		
周辺特許（用途特許，製剤特許，製法特許等）	国内		
	PCT		
	外国		

注1) 文科省・厚労省、両省の支援を受けたシーズについては、特許出願時の管轄省庁の表に記載願います。その際、同時に両省の支援を受けていたシーズについては両省の表に記載願います。

注2) 各国移行前のPCT出願の件数を記載願います。各国移行済みの場合、PCT出願としてカウントせずに外国欄へ記載願います。

注3) 各シーズを「A：関連特許出願を目指す基礎研究シーズ」、「B：非臨床POC取得及び治験届提出を目指すシーズ」、「C：治験又は高度・先進医療を実施し、ヒトPOC取得を目指すシーズ」に分類いただき、各シーズにユニークな整理No.を付与願います（A00、B00、C00等）。従って、同一シーズについては、文科省用No.と厚労省用No.を別々に付与しない願います。なお、文科省シーズについては、第1期かつ第2期プログラム登録シーズを区別して記載して下さい（第1期：TR00、第2期：A00、B00、C00等、第1期かつ第2期：C00（TR00）等）。

2-3 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開発について、該当する事業開始時から現時点までの実績（件数）を記載願います。ただし、対象は国内研究機関／医療機関のオリジナルな研究によって生まれた技術に関するものに限ります。

表2-3-1-A 実績の種類・件数（文科省）^{注1)}

種 類	第1期 実績 ^{注2)}	第1期 追跡 ^{注3)}	第2期 実績 ^{注4)}
①治験届が受理された／提出された医師主導治験	件	件	件
②治験届が受理された／提出された企業主導治験	件	件	件
③企業へライセンスアウトされた試験薬／機器	件	件	件
④先進医療として承認された試験薬／機器	件	件	件
⑤製造または販売を承認（認証）申請した試験薬／機器	件	件	件
⑥製造または販売を承認（認証）された試験薬／機器	件	件	件
⑦保険医療化された試験薬／機器	件	件	件
⑧上記以外で商品化された試験薬／機器	件	件	件

表2-3-1-B 実績の種類・件数(厚労省)^{注1)}

種 類	実績
①治験届が受理された／提出された医師主導治験	件
②治験届が受理された／提出された企業主導治験	件
③企業ヘライセンスアウトされた試験薬／機器	件
④先進医療として承認された試験薬／機器	件
⑤製造または販売を承認(認証)申請した試験薬／機器	件
⑥製造または販売を承認(認証)された試験薬／機器	件
⑦保険医療化された試験薬／機器	件
⑧上記以外で商品化された試験薬／機器	件

注1) 文科省・厚労省、両省の支援を受けたシーズについては、該当する実績達成時の管轄省庁の表に記載願います。その際、同時に両省の支援を受けていたシーズについては両省の表に記載願います。

注2) 第1期プログラム(平成19年8月～平成24年3月)登録シーズにかかる実績をカウント願います。

注3) 第1期プログラム登録シーズの追跡として、平成24年4月以降に達成された実績をカウント願います。ただし、注2)、注4)に該当するものは除きます。

注4) 第2期プログラム登録シーズで、平成24年4月以降に達成された実績をカウント願います。

なお、複数のTRセンター／臨床試験支援センターが支援した場合の成果の帰属先や、成果の達成時期等に微妙な判断を要するものについては、PD/PO、管轄省庁が協議して決定いたします。

表2-3-2-A 実績の内訳(文科省)

実績の種類 ^{注5)}	シーズ整理No. ^{注6)}	プロジェクトのテーマ	開発する試験物の名称	公開可能な名称 ^{注7)}	到達日 ^{注8)}	達成までのセンターの支援内容

表2-3-2-B 実績の内訳(厚労省)

実績の種類 ^{注5)}	シーズ整理No. ^{注6)}	プロジェクトのテーマ	開発する試験物の名称	公開可能な名称 ^{注7)}	到達日 ^{注8)}	達成までのセンターの支援内容

注5) TRセンター／臨床試験支援センターとして実質的な支援を開始した後の実績について、「2-3 シーズ開発の実績」で分類した番号(①、⑧等)をご記入下さい(当該実績の達成に直接的な関与があったか否かは問いません)。

注6) 各シーズを「A：関連特許出願を目指す基礎研究シーズ」、「B：非臨床POC取得及び治験届提出を目指すシーズ」、「C：治験又は高度・先進医療を実施し、ヒトPOC取得を目指すシーズ」に分類いただき、各シーズにユニークな整理No.を付与願います(A00、B00、C00等)。従って、同一シーズについては、文科省用No.と厚労省用No.を別々に付与しないよう願います。なお、文科省シーズについては、第1期かつ第2期プログラム登録シーズを区別して記載して下さい(第1期：TR00、第2期：A00、B00、C00等、第1期かつ第2期：C00(TR00)等)。

注7) 管轄省庁が「開発実績一覧」として、実績の種類、拠点名、試験物の名称を一般に公表する際に使用して差支えない名称を記載願います。

注8) 該当する実績を達成した日を記載願います。

表2-3-3 実績に伴う収入(文科・厚労共通)

実績に伴う法人としての収入とTRセンター／臨床試験支援センターへの配分を記載して下さい。

実績の種類 ^{注5)}	シーズ整理 No. ^{注6)}	年度	法人としての収入 ^{注9)} (円)	センターへの配分 ^{注9)} (円)
合計				

注9) 個々の収入が明示できない場合は「実績の種類」及び「合計額」をお示し下さい。

表2-3-4 ライセンスアウトされたシーズの追跡調査(文科・厚労共通)

シーズ整理 No. ^{注6)}	ライセンスアウト後の開発状況 ^{注10)}	ライセンスアウト後の成果達成に 対するセンターの貢献 ^{注11)}	商品名／販売者 (商品化された場合)

注10) 「2-3 シーズ開発の実績」での分類(①, ⑧等)を参考に記載願います(文科省シーズは第1期・2期併せて記載下さい)。

注11) 開発状況の進展があった場合、進展ごとにTRセンター／臨床試験支援センターの貢献の有(内容)・無を記載して下さい。

2-4 臨床試験の実績

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臨床試験^{*}について、該当する事業開始時から現時点までの実績を記載願います。なお、各項目に該当する件数とともに、GCP／ICH-GCPに沿って実施する試験の件数を()にて記載して下さい。

^{*} 本事業の補助金を充当している臨床試験、または、それによって雇用されているスタッフが支援する試験を指します。

表2-4-1-A 実績の種類・件数(文科省)

実績の種類	件数
⑨施設の医師を主任研究者として開始した医師主導FIH治験	件
⑩施設の医師を主任研究者として開始した医師主導FIH試験(治験以外)	件
⑪施設の医師を主任研究者として開始した医師主導治験(FIH以外)	件
⑫施設の医師を主任研究者として開始した医師主導国内多施設共同試験	()件
⑬施設の医師を主任研究者として開始した医師主導国際共同試験	()件
⑭受注して開始した企業主導FIH治験	件
⑮受注して開始した企業主導国内治験(FIH以外)	件
⑯施設として参加した医師主導国際共同試験	()件
⑰施設として参加した企業主導国際共同試験	()件
⑱施設の医師を主任研究者として開始した大規模臨床試験／研究 ^{注1)}	()件

注1) 目標症例数1,000例以上の臨床試験／研究を指します。

表2-4-1-B 実績の種類・件数(厚労省)

実績の種類	件数	
	全体	担当分野 ^{注2)}
⑨施設の医師を主任研究者として開始した医師主導FIH治験	件	件
⑩施設の医師を主任研究者として開始した医師主導FIH試験(治験以外)	件	件
⑪施設の医師を主任研究者として開始した医師主導治験(FIH以外)	件	件
⑫施設の医師を主任研究者として開始した医師主導国内多施設共同試験	()件	()件
⑬施設の医師を主任研究者として開始した医師主導国際共同試験	()件	()件
⑭受注して開始した企業主導FIH治験	件	件
⑮受注して開始した企業主導国内治験(FIH以外)	件	件
⑯施設として参加した医師主導国際共同試験	()件	()件
⑰施設として参加した企業主導国際共同試験	()件	()件
⑱施設の医師を主任研究者として開始した大規模臨床試験/研究 ^{注1)}	()件	()件

注2) 早期・探索的臨床試験拠点においては、併せて担当分野の実績を記載願います。(がん研究センター：医薬品_がん、大阪大学：医薬品_脳・心血管、循環器病研究センター：医療機器_脳・心血管、東京大学：医薬品_精神・神経、慶応大学：医薬品_免疫難病)

表2-4-2-A 実績の内訳(文科省)

実績の種類 ^{注3)}	臨床試験 整理No. ^{注4)}	シーズ整理 No. ^{注5)}	試験物/技術 の名称	試験物/技術 のオリジン ^{注6)}	達成日 ^{注7)}

表2-4-2-B 実績の内訳(厚労省)

実績の種類 ^{注3)}	臨床試験 整理No. ^{注4)}	シーズ整理 No. ^{注5)}	試験物/技術 の名称	試験物/技術 のオリジン ^{注6)}	達成日 ^{注7)}

注3) 「実績の種類・件数」で分類した番号(⑨、⑮等)を記載願います。

注4) 各臨床試験について、拠点内でユニークな整理No.を付与願います(CT01, CT02…等)。(シーズ開発の一環として実施される臨床試験については、「様式2 シーズ一覧」内の「シーズ整理No.」とは別の識別記号・No.を当該臨床試験に付与願います)

注5) 「2-3 シーズ開発の実績」に記したシーズ開発に関連して行われる臨床試験については、対応するシーズ整理No.を記載願います。

注6) 「アカデミア発」(国内研究機関/医療機関発の試験物/技術)、または、「企業等発」(企業/国外機関等が権利を有する試験物/技術)のいずれかを記載願います。

注7) 該当する実績を達成した日を記載願います。

表2-4-3 臨床試験実績に伴う収入(厚労・文科共通)

実績に伴う法人としての収入とTRセンター/臨床試験支援センターへの配分を記載して下さい。

実績の種類 ^{注3)}	臨床試験 整理No. ^{注4)}	年度	法人としての収入 ^{注8)} (円)	センターへの配分 ^{注8)} (円)
合計				

注8) 個々の収入が明示できない場合は「実績の種類」及び「合計額」をお示し下さい。

3. 自立化

別途提出いただく「事業計画・資金計画」に基づき、該当する事業終了時まで、TRセンター／臨床試験支援センターが自立化する（事業の補助金に依存せずに運営できる状態になる）ための具体的な取組を記載願います。

3-1 事業計画・資金計画（年度毎及び事業終了まで）（PPTの貼付も可）

①年度ごとの収入／支出実績・予測を必ず含めて提示願います。

②とりわけ、本年度については、文科省／厚労省から配分される予算の執行状況を、設備の整備、個々のシーズ開発に分けて提示願います。

3-2 TRセンター／臨床試験支援センターの運営資金増加に向けた取組（PPTの貼付も可）

拠点内外に提供可能なサービス、設備利用等の料金規定策定に向けた取組状況、TRセンター／臨床試験支援センターの収入の繰越しに関する取組状況、企業とのマッチング・契約の状況等について説明願います。

4. ネットワーク形成

4-1 拠点間ネットワーク（PPTの貼付も可）

①リソース共有

（人材、CPC、データセンター等、他拠点へ提供可能なサービスと受託実績についてご説明願います。また、他拠点から提供を受けたいサービスについてもお示し下さい）

②相互モニタリング

（貴拠点における取組の現状について説明下さい）

③被験者リクルート

（貴拠点における取組の現状について説明下さい）

4-2 地域連携（PPTの貼付も可）

①他大学・他研究機関シーズの開発支援

（他大学・他研究機関のシーズを発掘・評価・支援する方法とその実績について説明下さい）

②他大学・関連病院との臨床試験ネットワーク

（他大学・関連病院と共同で進めている臨床試験・レジストリの状況について説明下さい）

5. R&Dシーズの国際展開

5-1 国際臨床試験（計画・進捗状況）（PPTの貼付も可）

（該当するシーズについて計画と進捗状況について説明下さい）

5-2 海外での承認申請（計画・進捗状況）（PPTの貼付も可）

（該当するシーズについて計画と進捗状況について説明下さい）

資料2-2

拠点機能・成果基本情報票

※シーズNoは例に倣って入力願います。(例：第2期プログラム登録シーズA01, B02, C03等 第1期登録シーズTR01, TR02等)

拠点名			
① 国際競争力強化 ※第2期プログラムにおける2012年4月以降の情報を入力願います。			
i 関連特許出願 ※国内外出願を問わず、入力願います。 ※TRセンターが資金面又はアドバイス等の技術面の支援をして獲得したものをカウント願います。	** 件	→ シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> その他
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> その他
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> その他
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> その他
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> その他
ii 完了したGxP業務 ※当該シーズンに関係するGMP/QMS, GLP, GCPに含まれる個別の試験をカウントするのではなく、各GxP業務全体が完了した時点で1件とカウント願います。	** 件	→ シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> GMP/QMS <input type="checkbox"/> GLP <input type="checkbox"/> GCP
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> GMP/QMS <input type="checkbox"/> GLP <input type="checkbox"/> GCP
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> GMP/QMS <input type="checkbox"/> GLP <input type="checkbox"/> GCP
		シーズNo **	** 件 <input type="checkbox"/> GMP/QMS <input type="checkbox"/> GLP <input type="checkbox"/> GCP
iii 国際共同試験・海外での承認申請	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
iv 備考			
② シーズ育成 ※第1期・第2期プログラムを通して、すべての件数とシーズNO (例C01, TR02等) を入力願います。			
i 治験開始シーズ	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
ii 薬事承認取得シーズ	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
iii 健康保険組み入れシーズ	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
		↳ 薬事承認取得により左記に至ったシーズ	→ シーズNo ** , **
iv 備考	※先進医療承認シーズは本欄へ入力願います。		
③ バイプライン管理 ※第2期プログラムにおける2012年4月以降の情報を入力願います。			
i パッケージへの新規組み入れシーズ	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
ii LO・特許譲渡契約シーズ	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
	<備考>		
iii ステージアップしたシーズ	** 件	→ シーズNo **	** , ** , **
iv 備考			

④ 自立化 ※昨年度の実績を入力願います。	
i 拠点維持費に対する補助金の割合 ^{注1)} i 拠点維持費に対する収入の割合	** % 補助金収入 **** 万円/拠点維持費 **** 万円
ii シーズ開発費に対する収入の割合 「ii シーズ開発費に対する収入の割合」に関する3項目の入力は不要です。	== % 収入 **** 万円/シーズ開発費 **** 万円
「i 拠点維持費に対する収入」の内訳を記載してください。既存項目に該当しない収入については、「□その他」欄をご利用いただき、()内に項目及び収入源(企業、研究者等)がわかるように入力願います。	↓ 収入内訳 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 権利移転等に係る対価 **** 万円 <input type="checkbox"/> 受託(データセンター) **** 万円 <input type="checkbox"/> 受託(コンサルテーション) **** 万円 <input type="checkbox"/> 施設利用料 **** 万円 <input type="checkbox"/> 共同研究契約による研究費 **** 万円 <input type="checkbox"/> その他() **** 万円 <input type="checkbox"/> その他() **** 万円
iii コアスタッフの定員化割合 ^{注2)}	** % 定員化 ** 人/コアスタッフ ** 人
iv 備考 ※コアスタッフが、他の安定的・継続的な財源によって雇用されている場合は、本欄にその財源を主なものから順に可能な限り列挙願います。	
⑤ ネットワーク ※本プログラムの拠点間における2012年4月以降の実績を入力願います。	
i 拠点間の技術移転・共同研究契約数	
↳ 拠点間の技術移転数	** 件 → シーズNo ** , ** , **
↳ 拠点間の共同研究契約数	** 件 → シーズNo ** , ** , **
ii 他拠点からの受託業務契約数	
	** 件
↳ 拠点名	業務概要
iii レジストリ研究の開始数 (本プログラム登録シーズ関連に限る)	
** 件 → シーズNo ** , ** , **	
iv 備考	

注1) 前年度実績について、(TRセンターがセンター外から受領した収入※) ÷ (TRセンター基盤の整備・維持に要した費用) × 100として計算願います。 ※シーズ開発に関連して受領した国からの補助金を含みますが、基盤維持に対する国からの補助金は除きます。

注2) (本事業の資金に依存せず、他の安定的・継続的な財源によって雇用されているスタッフの数) ÷ (TRセンターの運営に不可欠と考えるスタッフ数) × 100として計算願います。

資料2-3

R&D 基本情報

****年**月**日現在

I. プロジェクト管理情報（革新的医療技術創出拠点プロジェクト）

※○についてはいずれか1つを選択願います。□については複数選択可能です。

1. 開発責任者（申請者）	（研究者 ID）	（氏名）	
2. 住所／生年月日	（〒）	（生年月日）	年 月 日生
3. 所属機関	（所属機関 ID）	（所属機関名）	
4. 所属機関住所	（〒）		
5. 研究課題名			
6. キーワード(5つ以下)			
7. 事業分類	<input type="checkbox"/> 文科省第1期 TR プログラム登録シーズ <input type="checkbox"/> 文科省第2期 TR プログラム登録シーズ <input type="checkbox"/> 文科省第1期かつ第2期 TR プログラム登録シーズ <input type="checkbox"/> 厚労省早期・探索的臨床試験拠点／臨床研究中核病院整備事業シーズ		
8. 申請研究期間 (新規研究費を申請する場合)	_____年		
9. 当該年度の資金源	<input type="checkbox"/> 文科省（ _____万円） <input type="checkbox"/> 厚労省（ _____万円） <input type="checkbox"/> 経産省（ _____万円） <input type="checkbox"/> その他省庁（ _____万円） <input type="checkbox"/> 企業からの受託／共同研究（ _____万円） <input type="checkbox"/> 企業・団体からの助成金／寄付金（ _____万円） <input type="checkbox"/> 自己資金（ _____万円） <input type="checkbox"/> その他（ _____万円）		
10. 問合せ先	（担当者名）	（Tel）	（e-mail）
11. プロジェクトマネジャー	（氏名）	（所属）	
12. 拠点の支援	<input type="checkbox"/> 予定有 <input type="checkbox"/> 支援中 <input type="checkbox"/> 支援中止（休止を含む） <input type="checkbox"/> 支援完了 <input type="checkbox"/> 予定無		
13. 支援拠点名	主：_____ 副：_____		
14. シーズ整理 No. ※A-01、B-02 等を記載願います。	<input type="radio"/> A <input type="radio"/> B <input type="radio"/> C	No. _____	旧シーズ整理 No. : ステージアップした場合の旧シーズ整理 No.（例：B-01、TR-Q2）等を記載ください
15. 当該事業における 開発目標 ※当該事業期間内に達成し得る最も重要な目標を1つ選択願います。 (yyyy/mm)	<input type="checkbox"/> 主要特許出願（****年*月） <input type="checkbox"/> 非臨床 POC 取得（****年*月） <input type="checkbox"/> 試験物の規格決定（****年*月） <input type="checkbox"/> 試験物の製造体制整備（****年*月） <input type="checkbox"/> 非臨床安全性評価終了（****年*月） <input type="checkbox"/> 医師主導治験届提出（****年*月） <input type="checkbox"/> 企業主導治験届提出（****年*月） <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証申請（****年*月） <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証取得（****年*月） <input type="checkbox"/> 国際臨床試験開始（****年*月） <input type="checkbox"/> 海外での承認／認証申請（****年*月） <input type="checkbox"/> 先進医療承認（****年*月） <input type="checkbox"/> 保険適用（****年*月） <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証後の販売（****年*月） <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証外の販売（****年*月） <input type="checkbox"/> ライセンスアウト（****年*月） <input type="checkbox"/> その他（ _____ ）（****年*月）		
16. 前回調査からの 主な進捗 (200字以内)			
17. 開発実績に対する拠点の貢献の有無	<input type="checkbox"/> 主要特許出願 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 非臨床 POC 取得 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 試験物の規格決定 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 試験物の製造体制整備 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 非臨床安全性評価終了 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 医師主導治験届提出 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 企業主導治験届提出 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証申請 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証取得 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		

	<input type="checkbox"/> 国際臨床試験開始 (○有○無) <input type="checkbox"/> 海外での承認／認証取得 (○有○無) <input type="checkbox"/> 先進医療承認 (○有○無) <input type="checkbox"/> 保険適用 (○有○無) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証後の販売 (○有○無) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証外の販売 (○有○無) <input type="checkbox"/> ライセンスアウト (○有○無) <input type="checkbox"/> その他 () (○有○無)		
18. 本シーズ開発に関連して法人が受領した収入 (前年度分)	万円	左記のうち TR センター／臨床試験支援センターへの配分 (前年度分)	万円

II. R&D 基本情報マスター(全事業共通)

マスター管理 No. (システムが自動的に付与)

1. 開発責任者		
2. 所属機関		
3. 施設内管理 No. ※管理 No-1 は施設内での管理 No.、管理 No-2 は I. プロジェクト管理情報のシーズ整理 No 等の記載用にご利用ください。	管理 No-1	管理 No-2
4. 試験物／技術の名称	名称	公開可能な略称 (20 字以内)
5. 薬事申請上の分類 ※「医薬品」と「医療機器」の両者が開発物に含まれる場合や適応疾患が異なる場合には、それぞれについて本票を作成し、シーズ No に枝番 (02-1 等) を付与し別々に作成願います。	<input type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 体外診断用医薬品 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品 <input type="checkbox"/> 未定	
6. 研究概要 (200 字以内)		
7. オリジン ※本開発に必要なとなる特許の帰属先、特許のない場合には主たる論文の筆頭著者の帰属先	<input type="checkbox"/> 自機関 <input type="checkbox"/> 国内他機関 <input type="checkbox"/> 国内企業 <input type="checkbox"/> 海外機関・企業 <input type="checkbox"/> その他	
8. 開発主体者 ※特許保有者、ライセンス、臨床試験データ保有者等、実用化に向けて開発を進める主体者	<input type="checkbox"/> 自機関 <input type="checkbox"/> 国内他機関 <input type="checkbox"/> 国内企業 <input type="checkbox"/> 海外機関・企業 <input type="checkbox"/> その他	
9. 対象疾患		
10. 想定する効能・効果		
11. 開発目標 (yyyy/mm)	<input type="checkbox"/> 主要特許出願 (****年*月) <input type="checkbox"/> 非臨床 POC 取得 (****年*月) <input type="checkbox"/> 試験物の規格決定 (****年*月) <input type="checkbox"/> 試験物の製造体制整備 (****年*月) <input type="checkbox"/> 非臨床安全性評価終了 (****年*月) <input type="checkbox"/> 医師主導治験届提出 (****年*月) <input type="checkbox"/> 企業主導治験届提出 (****年*月) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証申請 (****年*月) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証取得 (****年*月) <input type="checkbox"/> 国際臨床試験開始 (****年*月) <input type="checkbox"/> 海外での承認／認証申請 (****年*月) <input type="checkbox"/> 先進医療承認 (****年*月) <input type="checkbox"/> 保険適用 (****年*月) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証後の販売 (****年*月) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証外の販売 (****年*月) <input type="checkbox"/> ライセンスアウト (****年*月) <input type="checkbox"/> その他 () (****年*月)	
12. 開発のハードル		i ii iii
13. 開発の進捗状況 (yyyy/mm/dd)	<input type="checkbox"/> 主要特許出願 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 非臨床 POC 取得 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 試験物の規格決定 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 試験物の製造体制整備 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 非臨床安全性評価終了 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 医師主導治験届提出 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 企業主導治験届提出 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証申請 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証取得 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 国際臨床試験開始 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 海外での承認／認証申請 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 先進医療承認 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 保険適用 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証後の販売 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> 薬事承認／認証外の販売 (****年*月*日) <input type="checkbox"/> ライセンスアウト (****年*月*日) <input type="checkbox"/> その他 () (****年*月*日)	
14. 主な知財権の確保状況 ※ PCT を経由せず外国出願した場合は、PCT にチ	知財 1 [分類] <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途	<input type="checkbox"/> 出願予定無 <input type="checkbox"/> 出願予定有 <input type="checkbox"/> 出願準備中 <input type="checkbox"/> 出願済 発明者: <input type="checkbox"/> 開発責任者 <input type="checkbox"/> 共同研究者 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者 出願人: <input type="checkbox"/> 発明者個人 <input type="checkbox"/> 自機関 <input type="checkbox"/> 共同研究機関 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者 出願国: <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> PCT (<input type="checkbox"/> 移行前 <input type="checkbox"/> 移行国: 力国) <input type="checkbox"/> その他 出願日: _____ 出願番号: _____ 公開番号: _____ 特許性: <input type="checkbox"/> ISA 見解書 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (特許性 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 / 対応可 <input type="checkbox"/> 無 / 対応困難)

エックを入れず、移行国数に出願数を入力願います。 ※ 欧州特許は1カ国としてカウント願います。 ※ISA見解書：国際調査機関の見解書	<input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> 他	成立国： <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 欧州 <input type="checkbox"/> 中国 <input type="checkbox"/> 韓国 <input type="checkbox"/> その他 抵触調査： <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済（抵触 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有／未対応 <input type="checkbox"/> 有／対応中 <input type="checkbox"/> 有／対応済） ライセンスアウト： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 特許譲渡： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 ライセンスイン： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 特許譲受： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無
	知財2 [分類] <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> 他	<input type="checkbox"/> 出願予定無 <input type="checkbox"/> 出願予定有 <input type="checkbox"/> 出願準備中 <input type="checkbox"/> 出願済 発明者： <input type="checkbox"/> 開発責任者 <input type="checkbox"/> 共同研究者 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者 出願人： <input type="checkbox"/> 発明者個人 <input type="checkbox"/> 自機関 <input type="checkbox"/> 共同研究機関 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者 出願国： <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> PCT（ <input type="checkbox"/> 移行前 <input type="checkbox"/> 移行国： <input type="checkbox"/> カ国） <input type="checkbox"/> その他 出願日：_____ 出願番号：_____ 公開番号：_____ 特許性：ISA見解書 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（特許性 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無／対応可 <input type="checkbox"/> 無／対応困難） 成立国： <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 欧州 <input type="checkbox"/> 中国 <input type="checkbox"/> 韓国 <input type="checkbox"/> その他 抵触調査： <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済（抵触 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有／未対応 <input type="checkbox"/> 有／対応中 <input type="checkbox"/> 有／対応済） ライセンスアウト： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 特許譲渡： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 ライセンスイン： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 特許譲受： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無
	知財3 [分類] <input type="checkbox"/> 物質 <input type="checkbox"/> 用途 <input type="checkbox"/> 製剤 <input type="checkbox"/> 製法 <input type="checkbox"/> 他	<input type="checkbox"/> 出願予定無 <input type="checkbox"/> 出願予定有 <input type="checkbox"/> 出願準備中 <input type="checkbox"/> 出願済 発明者： <input type="checkbox"/> 開発責任者 <input type="checkbox"/> 共同研究者 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者 出願人： <input type="checkbox"/> 発明者個人 <input type="checkbox"/> 自機関 <input type="checkbox"/> 共同研究機関 <input type="checkbox"/> 国内第三者 <input type="checkbox"/> 海外第三者 出願国： <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> PCT（ <input type="checkbox"/> 移行前 <input type="checkbox"/> 移行国： <input type="checkbox"/> カ国） <input type="checkbox"/> その他 出願日：_____ 出願番号：_____ 公開番号：_____ 特許性：ISA見解書 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（特許性 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無／対応可 <input type="checkbox"/> 無／対応困難） 成立国： <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 欧州 <input type="checkbox"/> 中国 <input type="checkbox"/> 韓国 <input type="checkbox"/> その他 抵触調査： <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済（抵触 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有／未対応 <input type="checkbox"/> 有／対応中 <input type="checkbox"/> 有／対応済） ライセンスアウト： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 特許譲渡： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 ライセンスイン： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無 特許譲受： <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 交渉中 <input type="checkbox"/> 未／予定無
<備考>		
15. 試験物の概要 （医薬品・医療機器・再生医療等製品・その他共通）	i 国内外における試験物の承認／認証状況 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有： <input type="checkbox"/> 国内 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 欧州 <input type="checkbox"/> その他（国名：_____）	
	ii 競合技術 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ <input type="checkbox"/> 少数 <input type="checkbox"/> 多数）	
	iii 対象疾患の国内・世界の患者数 国内 _____ 人 世界 _____ 人	
	iv 医療上の位置付け <input type="checkbox"/> 他に有効な治療法がない <input type="checkbox"/> 高い効果が期待される <input type="checkbox"/> 医療費の低減が期待される <input type="checkbox"/> その他（_____）	
	v 調達法 <input type="checkbox"/> 国内企業（ <input type="checkbox"/> 製造委託 <small>企業名</small> _____ <input type="checkbox"/> 供与 <small>企業名</small> _____） <input type="checkbox"/> 海外から輸入 <input type="checkbox"/> 自施設で製造 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 未定	
	vi 再生医療等製品に <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> 細胞・組織製剤 細胞起源： <input type="checkbox"/> 自家 <input type="checkbox"/> 他家 採取源： <input type="checkbox"/> 骨髄 <input type="checkbox"/> 脂肪組織 <input type="checkbox"/> 末梢血 <input type="checkbox"/> 胎児（付属物） <input type="checkbox"/> その他（_____） 細胞種： <input type="checkbox"/> 体細胞 <input type="checkbox"/> 体性幹細胞 <input type="checkbox"/> ES細胞 <input type="checkbox"/> iPS細胞 <input type="checkbox"/> その他（_____） 調製法： <input type="checkbox"/> 分離 <input type="checkbox"/> 培養 CPC： <input type="checkbox"/> 要 <input type="checkbox"/> 不要 投与経路： <input type="checkbox"/> 静脈投与 <input type="checkbox"/> 動脈投与 <input type="checkbox"/> 局所投与／移植 <input type="checkbox"/> ヒト体細胞加工製品 <input type="checkbox"/> ヒト体性幹細胞加工製品 <input type="checkbox"/> ヒト胚性幹細胞加工製品 <input type="checkbox"/> ヒト人工多能性幹細胞加工製品 <input type="checkbox"/> 遺伝子治療用製品（_____）	
	vii 遺伝子治療用医薬品に <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 該当	
	viii カルタヘナ法の <input type="checkbox"/> 非対象 <input type="checkbox"/> 対象	
	<備考>	
16-a. 申請種別 （医薬品/再生医療等製	i 申請区分 <input type="checkbox"/> 新有効成分 <input type="checkbox"/> 新配合剤 <input type="checkbox"/> 新投与経路 <input type="checkbox"/> 新効能 <input type="checkbox"/> 新剤型 <input type="checkbox"/> 新用量	

<p>品)</p>	<p><input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>ii 原材料 生物由来原料に<input type="checkbox"/>非該当 <input type="checkbox"/>該当 該当の場合 <input type="checkbox"/>遺伝子を使用 <input type="checkbox"/>ウィルスを使用 <input type="checkbox"/>病原菌を利用 <input type="checkbox"/>その他の生物由来原料 (<input type="checkbox"/>ヒト由来 <input type="checkbox"/>ウシ由来) <input type="checkbox"/>その他 () 生物由来製品 (特定も含む)に<input type="checkbox"/>非該当 <input type="checkbox"/>該当</p> <p>iii 剤型 <input type="checkbox"/>経口剤 <input type="checkbox"/>注射剤 <input type="checkbox"/>外用剤 <input type="checkbox"/>その他 ()</p> <p>iv その他の特徴 <input type="checkbox"/>複合製品 (キット、組合せ等) <input type="checkbox"/>コンパニオンドラッグ <input type="checkbox"/>予防薬</p> <p>v 優先審査 <input type="checkbox"/>非該当 <input type="checkbox"/>該当 (<input type="checkbox"/>希少病用 <input type="checkbox"/>その他)</p> <p><備考></p>
<p>16-b. 申請種別 (医療機器)</p>	<p>i 申請区分 <input type="checkbox"/>新医療機器 (臨床あり) <input type="checkbox"/>改良 (臨床あり) <input type="checkbox"/>改良 (臨床なし、承認基準なし) <input type="checkbox"/>後発 (承認基準あり) <input type="checkbox"/>後発 (承認基準なし)</p> <p>ii クラス分類 <input type="checkbox"/>Ⅳ (高度管理医療機器) <input type="checkbox"/>Ⅲ (高度管理) <input type="checkbox"/>Ⅱ (管理) <input type="checkbox"/>Ⅱ (指定管理、認証基準あり) <input type="checkbox"/>Ⅰ (一般)</p> <p>iii 原材料 <input type="checkbox"/>生物由来原料を含まない <input type="checkbox"/>生物由来原料を含む (<input type="checkbox"/>ヒト由来 <input type="checkbox"/>ウシ由来 <input type="checkbox"/>その他)</p> <p>iv 複合製品 (キット、組合せ等) <input type="checkbox"/>非該当 <input type="checkbox"/>該当</p> <p>v 優先審査 <input type="checkbox"/>非該当 <input type="checkbox"/>該当 (<input type="checkbox"/>希少病用 <input type="checkbox"/>その他)</p> <p><備考></p>
<p>16-c. 申請種別 (体外診断用医薬品)</p>	<p>i 申請区分 <input type="checkbox"/>新規品目 <input type="checkbox"/>承認基準外品目 <input type="checkbox"/>承認基準品目 <input type="checkbox"/>基準不適合品目</p> <p>ii 検体採取法 <input type="checkbox"/>採血 <input type="checkbox"/>採尿 <input type="checkbox"/>生検 <input type="checkbox"/>その他 ()</p> <p>iii 主な用途 <input type="checkbox"/>治療用 <input type="checkbox"/>診断用 <input type="checkbox"/>予防用</p> <p>iv 優先審査 <input type="checkbox"/>非該当 <input type="checkbox"/>該当 (<input type="checkbox"/>希少病用 <input type="checkbox"/>その他)</p> <p><備考></p>
<p>17-a. 試験物の品質 (医薬品/再生医療等製品)</p>	<p>i 原薬 規格の決定 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>暫定的 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) 製造 <input type="checkbox"/>治験薬 GMP <input type="checkbox"/>非 GMP ロット分析 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) 安定性 (長期試験) <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 (期間: 月) <input type="checkbox"/>済 (期間: 月) <備考></p> <p>ii 製剤 規格の決定 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>暫定的 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) 製造 <input type="checkbox"/>GMP <input type="checkbox"/>非 GMP ロット分析 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) <input type="checkbox"/>非該当 安定性 (長期試験) <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 (期間: 月) <input type="checkbox"/>済 (期間: 月) <備考></p>
<p>18-a. 非臨床試験 (医薬品/再生医療等製品)</p>	<p>i 薬理試験 効力を裏付ける試験 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) <input type="checkbox"/>非該当/不要 副次的薬理試験 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) <input type="checkbox"/>非該当/不要 安全性薬理試験 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) <input type="checkbox"/>非該当/不要 薬力学的相互作用 <input type="checkbox"/>未 <input type="checkbox"/>実施中 <input type="checkbox"/>済 (完了判断日) <input type="checkbox"/>非該当/不要 <備考></p>

	<p>ii 薬物動態試験</p> <p>吸収 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日))</p> <p>分布 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日))</p> <p>代謝 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日))</p> <p>排泄 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日))</p> <p>薬物相互作用 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日))</p> <p><備考></p> <p>iii 毒性試験 GLP/非 GLP</p> <p>単回投与毒性試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>反復投与毒性試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>遺伝毒性試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>がん原性試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>生殖発生毒性試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>局所刺激性試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>_____試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>_____試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p>_____試験 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日)) ○/○</p> <p><備考></p>
<p>18-b. 非臨床試験 (医療機器)</p> <p>※特性に応じて適切な条項に チェック願います。 ※備考欄には主な試験項目、基 準等について記載願います。</p>	<p>基本要件への適合性対応状況 (STED 形式)</p> <p>第1条 設計 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第2条 リスクマネジメント ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第3条 医療機器の性能及び機能 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第4条 製品の寿命 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第5条 輸送及び保管等 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第6条 医療機器の有効性 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第7条 医療機器の化学的、物理学的及び生物学的特性 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第8条 感染及び微生物汚染の防止 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第9条 製造又は使用環境に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第10条 測定又は診断機能に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第11条 放射線に対する防御 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第12条 能動型医療機器に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第13条 機械的危険性に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第14条 エネルギーを供給する医療機器に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第15条 自己検査医療機器等に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p>第16条 性能評価 (臨床評価が必要な場合を含む) ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日)) ○非該当/不要</p> <p><主な試験項目・基準/備考></p>

<p>18-c. 非臨床試験 (体外診断用医薬品)</p> <p>※特性に応じて適切な条項に チェック願います。 ※備考欄には主な試験項目、基 準等について記載願います。</p>	<p>基本要件への適合性対応状況 (STED 形式)</p> <p>第1条 設計 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第2条 リスクマネジメント ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第3条 体外診断用医薬品の性能及び機能 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第4条 製品の寿命 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第5条 輸送及び保管等 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第6条 体外診断用医薬品の有効性 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第7条 体外診断用医薬品の化学的特性等 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第8条 微生物汚染等の防止 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第9条 製造又は使用環境に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第10条 測定値に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第11条 放射線に対する防御 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第12条 自己検査用体外診断用医薬品に対する配慮 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p>第13条 性能評価 ○未 ○対応中 ○済 (完了判断日) ○非該当/不要</p> <p><主な試験項目・基準/備考></p>
<p>19. 臨床試験 (医薬品・医療機器・診 断用医薬品共通)</p> <p>※拠点として最初に実施する臨 床試験について記載願います。</p>	<p>i 位置付け ○First-in-human ○First-in-human 以外</p> <p>ii 開発トラック ○治験 ○先進医療 ○その他</p> <p>iii PMDA 相談 薬事戦略相談: ○未 ○実施中 ○済 ○予定せず 対面助言 (治験相談、事前評価相談等): ○未 ○実施中 ○済 ○予定せず</p> <p>iv 治験の場合 (○医師主導 ○企業主導 (企業名)) 開発相 (○Phase I ○Phase I/II ○Phase II ○その他) IRB 承認 ○未 ○対応中 ○済 (承認日) 治験届 ○未 ○準備中 ○済 (提出日) 症例登録 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日) 治験終了届 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日) 総括報告書 ○未 ○作成中 ○済 (完了判断日) <備考></p> <p>v 先進医療の場合 ○A ○B 論文投稿 ○未 ○作業中 ○済 (完了判断日) 申請 ○未 ○作業中 ○済 (申請日) 承認 ○未 ○済 (承認日) 症例登録 ○未 ○実施中 ○済 (完了判断日) 総括報告書 ○未 ○作成中 ○済 (完了判断日) <備考></p> <p><備考></p>
<p>20. 対象疾患レジストリ</p>	<p>○未構築 ○構築中 ○構築済 (症例登録開始日:) ○構築せず</p>

<p>21. 国際展開</p>	<p>○非該当 ○該当</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/>米国 (FDA)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>欧州 (EMA)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>欧州 (英)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>欧州 (仏)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>欧州 (独)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>中国 (SFDA)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>韓国 (KFDA)</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/>他 ()</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験準備中 <input type="checkbox"/>承認／認証済</td> <td><input type="checkbox"/>臨床試験実施中</td> <td><input type="checkbox"/>承認／認証申請準備中</td> </tr> </table> <p><備考></p>	<input type="checkbox"/> 米国 (FDA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 欧州 (EMA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 欧州 (英)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 欧州 (仏)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 欧州 (独)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 中国 (SFDA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 韓国 (KFDA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中	<input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中
<input type="checkbox"/> 米国 (FDA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 欧州 (EMA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 欧州 (英)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 欧州 (仏)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 欧州 (独)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 中国 (SFDA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 韓国 (KFDA)	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<input type="checkbox"/> 他 ()	<input type="checkbox"/> 臨床試験準備中 <input type="checkbox"/> 承認／認証済	<input type="checkbox"/> 臨床試験実施中	<input type="checkbox"/> 承認／認証申請準備中																														
<p>22. 開発の進捗状況</p>	<p>○予定通り ○遅れ気味 ○計画の見直しが必要 ○中断中 ○中止 ○完了</p>																																
<p>23. 連携企業名・役割</p>																																	
<p>24. 利益相反の有無</p>	<p>開発に関連する個人 ○無 ○有 開発に関連する組織 ○無 ○有 有の場合の相反事由 ()</p>																																
<p>25. その他</p>	<p>当該試験物／技術が市販化された場合の商品名 (予定含む) ()</p>																																
<p>26. 特記事項</p>																																	

Fig. 2-3 R&Dパイプライン管理システム

JIROS
Japan Integrated Research Oversight System

永井 洋士 / 神戸TRI
R&D基本情報
プロジェクトシーズ登録 (サ
ポート機能)

ログアウト
スタートページ
プロフィール

プロジェクト
プロジェクトシーズ登録

研究課題一覧
ロック

研究課題003-001 / 帳票入力

帳票入力 ファイル メッセージ 履歴

前へ プロジェクト管理情報 次へ

2014/07/01 現在

I. プロジェクト管理情報(革新的医療技術創出拠点プロジェクト)
※◎についてはいずれか一つを選択します。□については複数選択可能です。

1. 開発責任者(申請者)	研究者ID	(氏名)
2. 住所/生年月日	(〒)	
3. 所属機関	所属機関ID	
4. 所属機関住所	(〒)	
5. 研究課題名	Cdt1-geminin 枯含青ペンシ	
6. キーワード(5つ以下)	<input type="checkbox"/> 文科省第1 <input type="checkbox"/> 文科省第2 <input type="checkbox"/> 文科省第3 <input type="checkbox"/> 厚労省早期	
7. 事業分類		

帳票入力 ファイル メッセージ 履歴

前へ R&D情報マスタープロジェクト概要 次へ

II. R&D情報マスター(全事業共通)
マスター管理No. 003-001

1. 開発責任者	
2. 所属機関	

薬事規制の要件に対応したデータ項目
⇒ 治験開始に必要なデータ収集や文書整備の進捗を包括的に整理
各拠点のシーズ情報を集約, 検索・集計機能
⇒ 各拠点におけるシーズの一元的・一貫通貫的管理
⇒ わが国全体のシーズ開発状況を俯瞰するためのITソリューション

開発日誌

資料 2-4

シーズ一覧

20__年__月__日現在

拠点名: _____

該当事業を1つチェック願います。

文部科学省: 橋渡し研究加速ネットワークプログラム

厚生労働省: 早期・探索的臨床試験拠点整備事業 臨床研究中核病院整備事業

本事業に登録され、拠点として実質的に支援した/している国内アカデミア発シーズ (国内研究機関/医療機関のオリジナルな研究によって産まれた試験物/技術に関するもの) の開発について記載願います。なお、各シーズ開発に関連して行われる臨床試験、及び、企業から受託して実施する臨床試験については「様式3 臨床試験一覧」に記載願います。

シーズ整理No. ^{注1)}	プロジェクトのテーマ	試験物/技術の名称	対象疾患	アカデミアとしての開発目標 ^{注2)}	開発の進捗状況 ^{注2)}	目標に到達する時期	当該年度の資金源 ^{注3)} (資金額: 万円)
						20__年__月頃	<input type="checkbox"/> a () <input type="checkbox"/> b () <input type="checkbox"/> c () <input type="checkbox"/> d () <input type="checkbox"/> e () <input type="checkbox"/> f () <input type="checkbox"/> g () <input type="checkbox"/> h ()
						20__年__月頃	<input type="checkbox"/> a () <input type="checkbox"/> b () <input type="checkbox"/> c () <input type="checkbox"/> d () <input type="checkbox"/> e () <input type="checkbox"/> f () <input type="checkbox"/> g () <input type="checkbox"/> h ()

(適宜行を追加してご記入下さい)

注1) 各シーズを「A: 関連特許出願を目指す基礎研究シーズ」、「B: 非臨床POC取得及び治験用試品を目指すシーズ」、「C: 治験又は高度・先進医療を実施し、ヒトPOC取得を目指すシーズ」に分類いただき、各シーズにユニークな整理No.を付与願います (A00, B00, C00等)。従って、同一シーズについては、文科省用No.と厚生省用No.を別々に付与しないようお願いいたします。なお、文科省シーズについては、第1期かつ第2期プログラム登録シーズを区別して記載して下さい (第1期: TR00, 第2期: A00, B00, C00等、第1期かつ第2期: C00 (TR00) 等)。

注2) 開発目標として医師主導治験を目指すものについては、シーズ整理No.に下線を付けて下さい。
また、開発目標を選択して下さい: 主要特許出願、ライセンスアウト、試験物の規格外決定、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、医師主導治験開始、企業主導治験開始、業事承認取得、国際臨床試験開始、海外での承認申請、先進医療承認、保険適用

注3) 以下のあてはまるものを選択して下さい: a: 文科省による研究資金 b: 厚生省による研究資金 c: 経産省による研究資金 d: その他の省庁による研究資金 e: 企業からの受託/共同研究、f: 企業・団体からの助成金/寄付金 g: 自己資金 h: その他 ()

資料 2-5

臨床試験一覧

更新日：平成 年 月 日

拠点名： _____

該当事業を1つチェック願います。 文部科学省： 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
 厚生労働省： 早期・探索的臨床試験拠点整備事業 臨床研究中核病院整備事業

本事業としてTRセンター／臨床試験支援センターが支援した／している試験^{注1)} 全てについて記載願います。

臨床試験 整理 No. ^{注2)}	NCT/ UMIN等 のNo.	臨床試験名	対象 疾患	試験の 枠組み ^{注3)}	試験の 進捗状況 ^{注4)}	GCP/ ICH-GCP 対応： 有・無	症例 登録数 ／目標 症例数	CRC 関与： 有・無	生物 統計家： 有・無	データ センター 利用： 有・無	FDC/DM システムの CSV ^{注5)} ： 有・無	モニタ リング： 有・無	監査： 有・無	補助金 ^{注6)} ： 有・無

(適宜行を追加してご記入下さい)

注1) 該当する事業の補助金を充当している臨床試験、または、それによって雇用されているスタッフが支援する試験を指します。「様式2 シーズー一覧」に記したシーズー開発に関連して行われる臨床試験や企業から委託して実施する臨床試験も含まれます。
 注2) 各臨床試験について、拠点内でユニークな整理No.を付与願います。(CT01, CT02...等)。(シーズー開発の一環として実施される臨床試験については、「様式2 シーズー一覧」内の「シーズー整理No.」とは別の識別記号・No.を当該臨床試験に付与願います)。
 注3) 以下のいずれかを記入願います：医師主導治験、企業主導治験、治験外臨床試験、前向き観察研究、国際共同試験
 注4) 以下のいずれかを記入願います：登録開始前、登録中、登録終了、登録中断、登録終了・追跡中、試験終了、試験中止
 注5) Computerized System Validation
 注6) 該当する事業から直接補助金が投入されている場合を「有」として下さい。

資料 2-6

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
先端医療振興財団 橋渡し研究支援拠点サポーター室

種別 A シーズ管理状況一覧表

初版記載日：平成__年__月__日， 最終更新日：平成__年__月__日

施設名：_____ 記載者：(所属) _____ (氏名) _____

シーズ 整理番号	R & D プロジェクトのテーマ	プロジェクト 責任者	TR センターと 研究者間の契約又は 覚書取交しの有無	補助金の使途	TR センターの支援内容	想定される成果物
A-0	例) ○○○○○○○○○○	○○ ○○	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	支援総額：○円 【内訳】 特許取得のための研究費：○円 特許出願費用：○円 特許侵害調査費用：○円	薬効試験 特許調査支援 侵害調査支援	研究成果報告書 特許出願明細書 侵害調査報告書
A-1			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
A-2			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
A-3			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			

(注) 適宜，行を追加してご記入下さい

第Ⅲ章 Administration of project management office: Basics and practice

プロジェクトマネジメントオフィス運営

— 基本と実践 —

橋渡 昌子¹ 細田 綾乃² 西村 秀雄³ 山中 敦夫⁴
Shoko Sawatari Ayano Hosoda Hideo Nishimura Atsuo Yamanaka

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 TR推進部 プログラム管理グループリーダー Leader, TR Program Management, Department of TR Promotion
- 2 TR推進部 プログラム管理グループ Department of TR Promotion
- 3 事業開発部 事業開発グループ Department of Business Development
- 4 TR推進部 総括 Director, Department of TR Promotion

文部科学省では、平成19年度より5年間、橋渡し研究支援推進プログラムを実施し、平成24年度からは橋渡し研究加速ネットワークプログラムを開始した。これらのプログラムでは募集要領に明確な目標設定が記され、その達成に向けて事業が実施されてきた。

先端医療振興財団は、本プログラムに参加するアカデミア7拠点のサポート機関として、プロジェクトマネジメントオフィスを設置し、文部科学省の指示のもと、プログラムディレクター、プログラムオフィサーと連携し橋渡し研究支援拠点の活動・連携の促進を担ってきた。

本プログラムの主な事業内容である、「1. 具体的な目標設定」「2. 拠点の研究支援強化・研究開発促進」「3. 拠点調査による進捗・マイルストーン管理」「4. 拠点間の全体会議によるプログラム全体の目標管理」「5. 評価委員会による達成評価（中間評価・事後評価）」「6. 成果報告会の開催」は、PDCAサイクルを踏まえ構成されており、螺旋状に上昇しながら事業を進めることにより、拠点機能と開発力を強化する狙いがある。拠点がこれらの業務を実施し確実な成果を上げるために、サポート機関もPDCAサイクルに則りプロジェクトマネジメントオフィスの業務を遂行する。また、各業務の実施にあたっては全業務に共通するフローといくつかの留意点があり、それらを踏まえサポート機関は、各業務の円滑かつ効果的な実施を目指さなくてはならない。

PDCAマネジメントの本質は、課題や問題を克服し、次の目標に向けて継続的に注力し、課題解決の方法を見出すことにより事業の成熟度を上げることにある。本章で概説する橋渡しプログラムにおけるマネジメントオフィスの運営法は、この本質に則して実践されたマネジメントの一手法である。

1. はじめに

平成19(2007)年度より実施された文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムでは、橋渡し研究(TR: translational research)の支援を行う機関(橋渡し研究支援拠点/拠点)とそれらの機関のサポートを行う機関(サポート機関)が公募された。同プログラムの募集要領によると、サポート

機関は、「橋渡し研究支援推進プログラム実施機関の整備状況を把握(進捗管理)、実施機関間の問題や成功例等の情報交換を行うネットワーク形成(会議の開催等を含む)、実施機関のシーズ情報の収集・提供(臨床研究登録システムとの連携を含む)等」を「プログラムディレクター及びプログラムオフィサーと連携して」行うこととされている。

本章では、国が実施するプロジェクトにおける

マネジメントオフィスの役割や運営方法について、橋渡し研究支援推進プログラム（1期プログラム）及びその後続プログラムである橋渡し研究加速ネットワークプログラム（2期プログラム）を通し、TR支援拠点の活動・連携の促進を担ってきた先端医療振興財団におけるサポート機関業務を例に概説する（以降の文中の「プログラム」は、1期・2期のプログラムを示す）。

2. PDCAサイクルによるプロジェクトマネジメントの実施

2.1 目標達成に向けたサポート機関の役割

文部科学省橋渡しプログラムでは、募集要領において明確な目標設定がなされている。1期プログラムでは、各拠点におけるTR基盤の整備を促進するとともに、5年間で1拠点当たり2件の治験開始を目指し、アカデミアにおける研究開発（R&D）パイプラインを強化することを、また、2期プログラムでは、拠点が人員の定員化や自己収入等で充当可能な体制となるよう整備を進めるとともに、シーズ育成を強化するため、5年間で1拠点当たり新規シーズ3件以上の医師主導治験を開始することをゴールとして設定している。

これら募集要領に示された目標を各拠点が達成するため、公募により選定された先端医療振興財団では、プログラムディレクター（PD）、プログラムオフィサー（PO）を補佐する形でプログラムマネジメントを行うサポート機関「橋渡し研究支援拠点サポート室」を同財団臨床研究情報センター（TRI）内に設置した。サポート機関は、全体管理、開発戦略、知的財産、ITシステム開発、データマネジメント、統計解析、信頼性保証、品質管理、情報発信、事務管理の各部門に担当人員を配置し、拠点の体制整備と研究開発の支援を実施している。

サポート機関では、文部科学省の指示のもと、PD・POと連携しプログラムの募集要領の趣旨に則り事業を進める。

Table 3-1は橋渡しプログラムの主な事業内容を示すものであるが、これらは、PDCA（Plan-Do-Check-Action）サイクルを踏まえ構成されている。プログラム開始時には実施機関である日本のアカデミア7拠点^{*1}の体制整備や研究開発力を強化するための方針が定められ、具体的な目標が設定される（Plan）。各拠点はその目標に従って自施設の研究支援体制を強化、研究開発を促進し（Do）、その進捗は拠点調査で確認される（Check）。調査では、拠点の基盤整備やシーズ開発促進上の問題点が抽出され、次回拠点調査までの課題として課題解決のための努力が促される（Action）。各拠点では調査結果を基に、目標の見直しや再設定が行われ（Plan）、体制整備や研究開発をさらに加速させる（Do）。また、拠点調査後に全拠点が一堂に会した全体会議を設け、次回の拠点調査までの進展を図り、各拠点のTR支援機能を強化するために必要な情報を共有し、共通課題の解決を図る（Check）。毎年度末には一般公開される成果報告会を実施し、アカデミアでの研究の成果や進捗を広く国民に示す（Action）。さらに、プログラ

Table 3-1 橋渡しプログラムの主な事業内容

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 具体的な目標設定（募集要領に明記） 2. 拠点の研究支援体制強化・研究開発促進 3. 拠点調査による進捗・マイルストーン管理 4. 拠点間の全体会議によるプログラム全体の目標管理 5. 評価委員会による達成評価（中間評価・事後評価） 6. 成果報告会の開催 |
|--|

^{*1} 1期プログラム：北海道臨床開発機構（札幌医科大学，北海道大学，旭川医科大学），東北大学，東京大学，京都大学，大阪大学，先端医療振興財団，九州大学。2期プログラム：北海道臨床開発機構（北海道大学，札幌医科大学，旭川医科大学），東北大学，東京大学，名古屋大学，京都大学，大阪大学，九州大学。（平成26年9月より慶應義塾大学，岡山大学が新たに採択され，全9拠点となった。）

ム実施期間中の3年目と最終年度5年目には、評価委員会により、拠点とサポート機関を対象とした中間評価と事後評価が行われ、適正にプログラムが実施されているかどうかを確認され、成果の達成度が評価される (Check)。このように本プログラムは、螺旋状に上昇しながら事業を進めることにより、拠点機能と開発力を強化する狙いがある。各拠点が業務を実施し確実な成果を上げ、1日でも早く実用化された医療として国民へ届けるため、サポート機関もまたPDCAサイクルに則り、本プログラムのマネジメントの一翼を担わなくてはならない。

次項ではサポート機関が文部科学省 (文科省)、PD・POとどのように連携し、各業務を実施していくかを、PDCAサイクルに基づいたプログラム全体に共通する業務フローに沿って示す。

2.2 業務実施フローと留意点

以下は、1期プログラムから2期プログラムへとプロジェクトが進行する中で確立されてきた、サポート機関が実施するすべての業務に共通する業務実施フローである (Fig. 3-1)。このフローに

則りサポート機関が機能的にその役割を果たすためにはいくつかの留意点がある (Table 3-2)。サポート機関はこれらの留意点を踏まえ、各業務の円滑かつ効果的な実施を目指さなくてはならない。

3. 各業務の運用手順

本節では、前項で示した全業務に共通する業務フローを踏まえ、サポート機関が実施する主な業務の運営手順を詳述する。

3.1 サポート機関戦略会議

サポート機関戦略会議では、各業務 (拠点調査、拠点全体会議、成果報告会、その他拠点支援業務) の実施内容 (各種資料案の作成を含む) が検討される。

会議は少なくとも1回2～3時間程度、週1回の割合で開催する。これまでの開催実績では、1期、2期プログラムを通した過去6年間で会議は約260回開催されており、橋渡しプログラムで実施されるすべての業務内容を検討、実施するには

Fig. 3-1 業務実施フロー

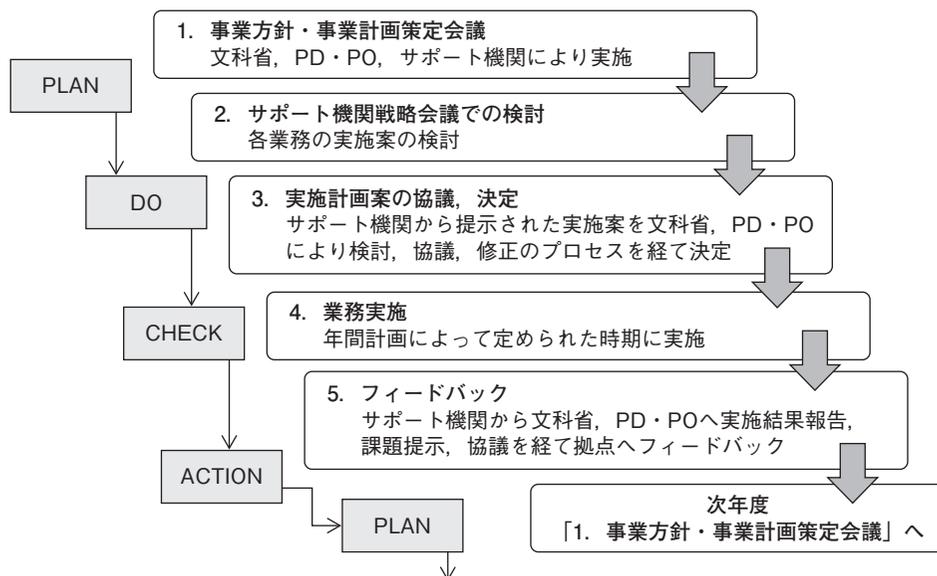


Table 3-2 業務実施フローにおける留意点

1. 事業方針・事業計画策定会議	文科省の当該年度の事業方針に基づき、プログラム全体の目標達成のため業務をいかに進めるか、同省、PD・PO、サポート機関において、具体的検討を行う。サポート機関はこの会議へ、前年度事業の成果や課題を踏まえ、拠点支援方針案が提示できるよう準備し臨む。
2. サポート機関戦略会議での検討	1. において文科省より提示される事業方針と同省、PD・POとの意見交換を踏まえ、サポート機関は各業務の具体的な実施計画案（調査票等の各種資料案作成を含む）を策定する。またこの際、同省、PD・POへの相談・協議時間、拠点における業務実施のための準備時間を考慮し、業務の実施時期から逆算したスケジュールを立てる。また、これらの計画は、拠点の目標設定、整備状況及び前年度の業務実施時に拠点から寄せられた照会事項を鑑み検討する。
3. 実施計画案の協議・決定	サポート機関によって立案された実施計画を基に、文科省、PD・PO、サポート機関でさらに協議する。サポート機関は協議過程で同省、PD・POから挙げられる指摘事項をさらに検討し、実施計画内容の精度を上げる。
4. 業務実施	サポート機関は上記3. で決定された実施内容を、拠点への依頼文書としてまとめ、発信する。また、依頼後拠点から寄せられる照会事項に回答する。その際、文科省の判断が必要なものは適宜同省へ相談、協議する。また、これらの照会、回答は必要に応じ、Q&Aとして文書化し全拠点へ周知し、さらに、次年度以降の実施計画策定時の参考とする。
5. フィードバック	サポート機関は、各業務の実施内容をデータ集計、課題、議事録としてまとめ、文科省、PD・POへ報告し、あわせて次回実施時の計画策定に繋げるため、課題解決のための方策を示す。これらは同省、PD・POと協議された後、拠点内での課題解決と整備強化を促すため、各拠点へフィードバックされる。

Fig. 3-2 サポート機関戦略会議運営手順



これだけの時間が必要であった。また、実施案の検討途中においても、適宜文科省へ相談し、その結果を戦略会議へフィードバックし、さらに検討を進める。なお、議事次第、議事録、会議録音、会議資料はすべて保管する (Fig. 3-2)。

3.2 拠点調査

橋渡しプログラムでは年2回の拠点調査が実施

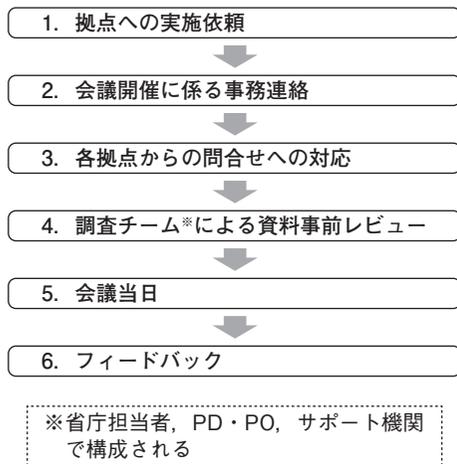
されてきた (厚生労働省「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」及び「臨床研究中核病院整備事業」との統合に向けて平成26年度からは年1回の実施)。拠点調査におけるサポート機関の業務運営手順は以下のとおりである (Fig. 3-3) (実施内容の詳細は「第Ⅱ章 ライフサイエンス分野におけるイノベーション創出拠点形成マネジメント」2.3, 3.3参照)。

1. 拠点への実施依頼

文科省、PD・POとの検討、協議により拠点調査の実施内容が確定すると、サポート機関は、各拠点の調査日の約2か月前までに、各拠点代表者、関係者へ調査の実施を依頼する。依頼文書には以下が含まれる。

- PDからの開催依頼文 (会議趣旨、開催日時、場所、依頼文書に付随される文書一覧を記載)
- 「拠点機能強化会議」、「シーズ開発／臨床試験進捗会議」議事次第案

Fig. 3-3 拠点調査運営手順



- 「拠点調査の進め方」(会議概要、準備資料概要、資料提出方法、シーズ開発・臨床試験進捗会議での発表案件の選定依頼、資料提出期限を記載)
- 各会議の「発表要領」(発表項目、発表方法、発表・質疑応答時間を記載)
- 調査資料様式

2. 会議開催に係る事務連絡

上記の依頼文書が各拠点代表者、関係者へ送付された後、拠点事務局へ会議開催に係る事務連絡文書を送付する。事務連絡事項は以下のとおりである。

- 拠点内の会場選定と地図の送付依頼
- 当日の会場準備依頼 (PC、プロジェクター、スクリーン、配席図等)
- 提出資料の冊子化依頼 (当日使用する資料冊子は、拠点とサポート機関がそれぞれ作成する。会議の円滑な進行の観点から、拠点と調査チームが同じ構成で作成した冊子を使用するため、サポート機関は「資料冊子構成表」を予め作成し、冊子構成を拠点と事前共有するとともに、各資料の提出状況、席上配付の有無を本表で確認する。)
- 当日使用する秘密保持同意書の準備依頼
- 会議出席者一覧の作成依頼

- 調査チームの昼食の代行手配依頼、精算方法の提示

3. 各拠点からの問合せへの対応

調査資料の作成依頼に際し、拠点から資料作成に伴う様々な問合せを受けることがある。調査項目に関する問合せを想定し、調査意図が分かるよう、各種資料様式や「拠点調査の進め方」、「発表要領」に予め記しておく必要があるが、それらが不十分な場合には拠点への回答を要する。また、「2.2 業務実施フローと留意点」に記したように、回答に際しては、文科省の判断が必要なのは適宜同省へ相談、協議し、全拠点で共通すべき内容であれば、Q&Aとして文書化し送付する。さらに、拠点から寄せられた問合せはすべて記録に残し、次回の実施内容の検討や調査資料改定の際の参考とする。

4. 調査チームによる資料事前レビュー

拠点から提出された資料は、調査チーム用として上記2. で記した方法により冊子化する。これらは、調査チームにより会議開催前までに資料のレビューが行われる。拠点からの提出資料の期限は、資料の出力と冊子化及び調査チームによるレビューの工程を考慮し、遅くとも調査日の2週間前までに設定することが望ましい。また、提出資料に不備が見つかった場合は、拠点へ問合せ、資料の差し替えや補足資料による説明対応を依頼する。

5. 会議当日

会議では、サポート機関は議事次第に沿って進行役を務め、記録(録音、会議録)を作成、保存する。拠点側で用意された秘密保持同意書は、拠点側、調査チームすべての出席者が署名し、原本は拠点、複写はサポート機関が保管する。また、次回調査日程を調整、決定する。

6. フィードバック

サポート機関は、各拠点の調査結果をまとめ、文科省、PD・POへ報告する。報告書は、調査項目に基づいたデータ集計、会議で抽出された課題、議事録等で構成される。これらの報告は、文科省、PD・PO、サポート機関による会議の場

行われ、合わせて次回調査に向けての方策が協議される。この会議で共有された各課題と議事録は文科省、PD・POの承認を得て、各拠点へフィードバックされる。

3.3 全体会議

1期プログラムでは拡大運営委員会、2期プログラムでは運営連絡会と称され、拠点間のTR支援機能を強化するために必要な情報を共有し、共通課題の解決を図る場として全体会議が年2回開催されてきた。ここでは、事前準備から開催後までの運営手順を記す (Fig. 3-4) (実施内容の詳細は「第二章 ライフサイエンス分野におけるイノベーション創出拠点形成マネジメント」2.4, 3.4参照)。

1. 事前準備

サポート機関は年に2回予定される開催時期にあわせ、以下を事前に準備する。

- 会場手配 (拠点代表者・オブザーバー、PD・PO、省庁関係者、サポート機関といった出席者が収容できる会場を用意する。)
- 文科省へ関係省庁の出席者確認
- 外部演者との調整 (会議テーマにより外部演者が出席する場合は、発表内容、配付資料の調整を行う。また、外部演者には、予め本会議が拠点間のクローズド会議であることを伝え、該当議題のみの出席となることを伝える。)
- 進行台本の作成

- 秘密保持同意書の作成
- 当日の会場準備 (配席図、配付資料作成、会場内備品準備)

2. 拠点への実施依頼

文科省、PD・POとの検討、協議により拠点調査実施内容が確定すると、サポート機関は、各拠点代表者及び関係者へ会議実施を依頼する。依頼文書には以下が含まれる。

- PDからの開催依頼文 (会議趣旨、開催日時、場所、依頼文書に付随される文書一覧を記載)
- 会議議事次第
- 各拠点からの発表に伴う準備資料、発表要領 (発表・質疑応答時間、発表方法、発表項目を記載)
- アンケート調査票 (会議内で拠点共通の課題に対する意見交換を行う場合は、予め各拠点へアンケート調査票への回答を求め、サポート機関で結果を取りまとめ、会議資料とする。)

3. 拠点からの問合せへの対応

「3.2 拠点調査」3.の流れに倣い対応する。

4. 会議当日

サポート機関は、予め各拠点、省庁及びサポート機関によって準備された各資料を配付し、発表用パワーポイントを投影する。また、すべての出席者に秘密保持同意書への署名を求める。

5. フィードバック

サポート機関は議事録を作成し、文科省、PD・PO、拠点へフィードバックする。

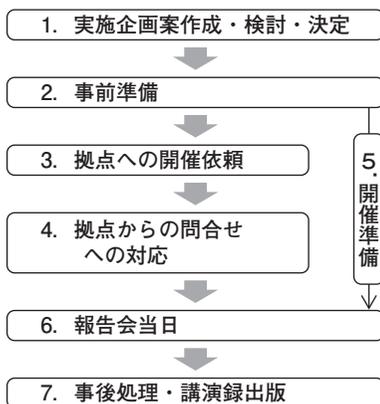
Fig. 3-4 全体会議運営手順



3.4 成果報告会

毎年度末には一般公開の成果報告会を実施し、各拠点の研究の成果や進捗を広く国民に示す。特に2期プログラムでは、TRにかかる国民と研究者の理解を深めるとともに、各拠点の研究成果を企業への導出と結びつけるための企画がなされている。サポート機関は文科省、PD・POとの協議により、テーマを決定し、それに基づき以下の手順に沿って開催準備・運営を行う (Fig. 3-5)。

Fig. 3-5 成果報告会開催手順



1. 実施企画案作成・検討・決定

開催時期の約半年前より、サポート機関は開催テーマに即した実施内容の検討に着手する。

実施企画案の作成に際しては、適宜、文科省の意向を確認しつつ進める。また、拠点の準備作業・時間を考慮し計画を立てる。

2. 事前準備

実施企画案の検討と決定の工程と並行し、サポート機関は、実施規模に応じた会場と運営補助業者を選定する。

3. 拠点への開催依頼

実施企画が文科省、PD・POとの協議により決定されると、開催日の約4か月前に、サポート機関は以下を文書にまとめ、拠点代表者及び関係者へ依頼する。

- PDからの開催依頼文（会議趣旨、事前に調整された開催日時、場所、依頼文書に付随される文書一覧を記載）
- 開催プログラム
- 各拠点からの発表に伴う準備資料及び発表要領（発表・質疑応答時間、発表方法、発表項目を記載）

また、拠点への開催依頼と同時期に、開催テーマに応じて外部からの演者を招聘し、講演を依頼する。

4. 拠点からの問合せへの対応

「3.2 拠点調査」3. の流れに倣い対応する。

5. 開催準備

開催までにサポート機関が行う準備項目は以下のとおりである。

- 会場確保（参加申込み状況によりサテライト会場の手配も検討）
- 登壇者（拠点発表者、外部演者、座長）との連絡調整（登壇依頼、講演録掲載許可伺い）
- 広報先・広報媒体の特定（広報方針について文科省と調整）
- 抄録集・資料集の配布物制作
- チラシ、ポスター制作
- 参加案内希望者への郵送、電子メールによる開催通知
- 参加者登録（WEB・FAX）の準備、登録受付
- 看板制作
- 参加者向けアンケート作成
- 運営補助業者との打合せ

6. 報告会当日

サポート機関は以下の担当に分かれ開催運営を行う。

- 進行、タイムキーパー
- 参加者受付（報道関係者、企業関係者対応を含む）
- 演者・来賓受付
- 会場誘導

7. 事後処理・講演録出版

サポート機関は、参加者から寄せられたアンケートを集計し、文科省、PD・POへ報告し、次年度の開催内容の検討時の参考とする。また、開催前に承諾を得た登壇者の発表内容を講演録として出版する。

4. 電子システムによる事業管理

橋渡しプログラムでは、拠点のシーズの管理ツール「R&Dパイプライン管理システム」や拠点調査等の資料のデータ交換や情報の一元管理をするツール「文書管理システム」を利用している。

「R&Dパイプライン管理システム」は、TRIが独自に開発したものであり、「文書管理システム」は、データ交換、保管の観点からサポート機関が複数のクラウドソフトウェアから最適なものを選定している。これらの電子システムの導入に際しては、文科省との事前協議が行われている。

4.1 R&Dパイプライン管理システム

2期プログラム開始とともに導入された「R&Dパイプライン管理システム」は、各拠点の目標達成状況を把握、促進する「拠点機能・成果基本情報」と個々のシーズ開発に関する基本情報を整理する「R&D基本情報」を、TRIが開発したデータ収集ツールEDC (Electronic Data Capture) システムを利用しデータベース化することにより情報集約を図っている。これらは、既述の拠点調査時の資料として用いられており、特に、「R&D基本情報」は、1期プログラムで紙資料として管理されていた「R&Dデータシート」を開発上の重要項目を選択形式で整理できるよう発展させたものである。さらに平成26年度より、TRIが新たに開発した申請管理システム「JIROS」上にR&Dパイプライン管理システムを構築し、運用を開始した。このR&Dパイプライン管理システムのバージョンアップに際してサポート機関は、各拠点のユーザーにヒアリングを実施し、改善要望をまとめ、インターフェースの変更、薬事申請に対応できる入力項目の追加、拠点内でのアクセス権設定機能の追加、入力情報の検索、集計機能を付加することにより、各拠点が自拠点のシーズを一元的に管理し、パイプライン強化に資することができるよう配慮した。なお、本システムのプラットフォームであるJIROSは、ER/ES指針、21CFR Part11に対応可能な機能の装備により、データをバックアップし、セキュリティも確保されている。

4.2 文書管理システム

1期プログラム実施時より使用される「文書管理システム」は、拠点と文科省、PD・PO、サポー

ト機関間のデータ交換と情報の一元管理を行うものである。橋渡しプログラムで実施される拠点調査、各種会議で取り扱われる資料はその多くが機密文書であるため、本システムでは拠点ごとに厳密なアクセス制限を設け、権限付与された者のみが利用できる仕組みとなっている。

5. まとめ

PDCAマネジメントの本質は、課題や問題を克服し、次の目標に向けて継続的に注力、課題解決の方法を見直すことにより事業の成熟度を上げることにある。本プログラムでは中間評価・事後評価により拠点とサポート機関の成果が評価される。サポート機関は評価委員会からの拠点の支援に関する評価を受け、常に進化した拠点支援方法を見出さなくてはならない。また、従来の業務運営の枠にとらわれず、研究開発の現場である拠点から生じる課題や問題に真摯に向き合い、解決法を見出す努力と工夫は今後もサポート機関の課題であり、拠点から挙げられる問題点を事業へよりよく反映させるための橋渡し役を目指さなくてはならない。

平成26年5月30日付で、健康・医療戦略推進法及び独立行政法人日本医療研究開発機構法が公布、施行された。これにより、健康・医療戦略推進本部による研究開発の総合戦略は本格的な実施段階を迎えることになる。橋渡しプログラムはこの総合戦略の一つである「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」として厚生労働省「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」、「臨床研究中核病院整備事業」及び「日本主導型グローバル臨床研究拠点整備事業」と統合される。日本医療研究開発機構では、この「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」の他に8つのプロジェクトが実施される予定である。本章では、サポート機関の役割と運営方法について、橋渡しプログラムを例に示してきたが、これらはプロジェクトマネジメントオフィスのあり方の一例であり、同機構により主導されるプロジェクトのPDCAマネジメントにおいて、

橋渡しプログラムで実践されてきた手法が、マネジメント法の更なる発展に向けた基盤となれば幸いである。

謝 辞

本章で記したマネジメントオフィスの運営法は、1期、2期の橋渡しプログラムを通して、文部科学省・関連機関の歴代のご担当者、プログラムディレクター、プログラムオフィサーの先生方からのご指導、ご助言、そして拠点の先生方からのご意見、ご指摘に基づき、検討を繰り返して積み重ねた結果によるものである。橋渡しプログラムに携わってこられたすべての方々へこの場を借りて心よりお礼を申し上げたい。

文 献^{*2}

- 1) 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム [cited 2014 July 3]. Available from : <http://www.tr.mext.go.jp/first/>
- 2) 文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラ
- ム」[cited 2014 July 3]. Available from : <http://www.tr.mext.go.jp/>
- 3) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課. 平成19年度「橋渡し研究支援推進プログラム」の実施機関等の募集について. 平成19年3月.
- 4) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課. 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」研究開発施設共用等促進費補助金及び科学技術試験研究委託費 継続審査 募集要領. 平成24年1月.
- 5) 「橋渡し研究支援推進プログラム」中間評価委員会. 「橋渡し研究支援推進プログラム」中間評価報告書. 平成21年7月.
- 6) 「橋渡し研究支援推進プログラム」事後評価委員会. 「橋渡し研究支援推進プログラム」事後評価報告書. 平成23年7月.
- 7) 福島雅典：健康・医療戦略推進本部，第4回医療分野の研究開発に関する専門調査会．外部有識者提出資料1-2. 平成25年11月26日.
- 8) 福島雅典，大野隆之，松山琴音，永井洋士．アカデミアのR&Dパイプラインの確立とTRネットワーク形成．臨牀と研究．2011；88(4)：393-404.

* * *

^{*2} ここに挙げた文献は本論全般と関連する文献である。

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

Hideo Nishimura

福島 雅典²

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

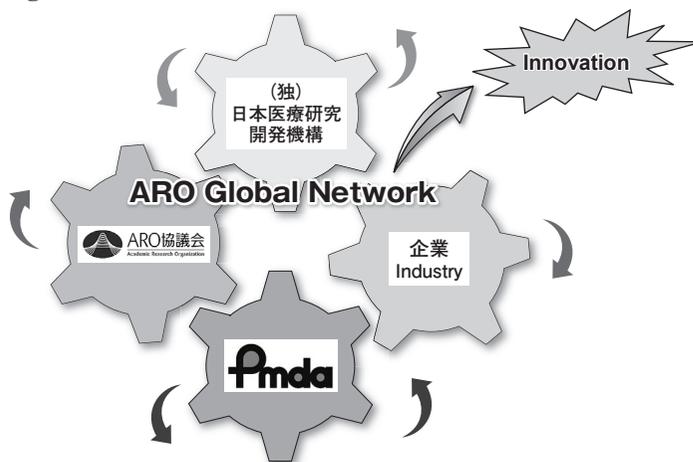
*1 難治性疾患克服研究事業では、橋渡し研究プログラムでの「シーズ」を「課題」、「拠点調査」を「サイトビジット」と呼ぶ。

<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る。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、試験物の調達が不確かである場合、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つの視点の他に、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、被験者〇名について△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で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要である。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、進捗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	○ ○ ○		
	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。

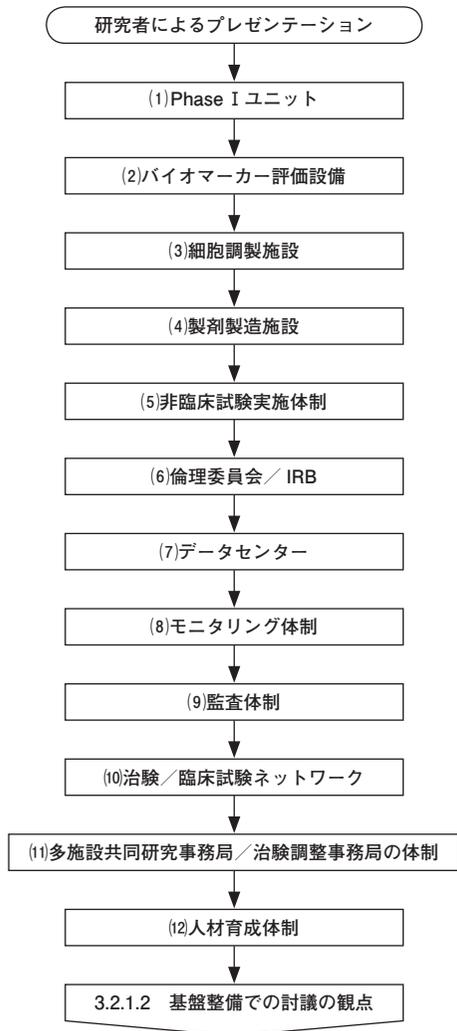
謝 辞

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

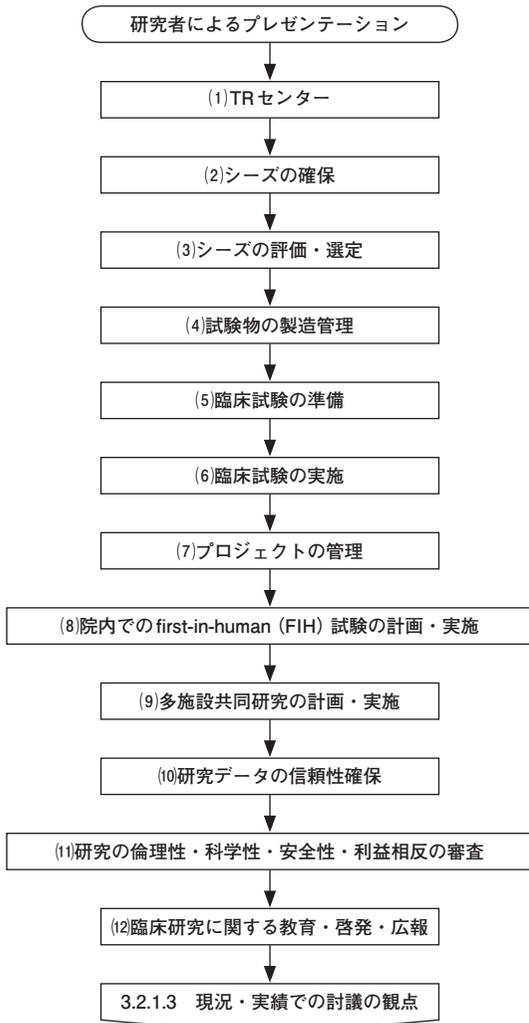
3.2.1 ARO 基盤整備での討議の観点

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

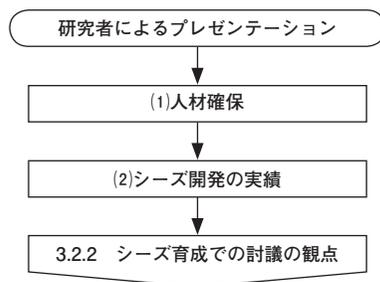
3.2.1.2 基盤整備での討議の観点



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) 	<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
(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 	<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
(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) 	

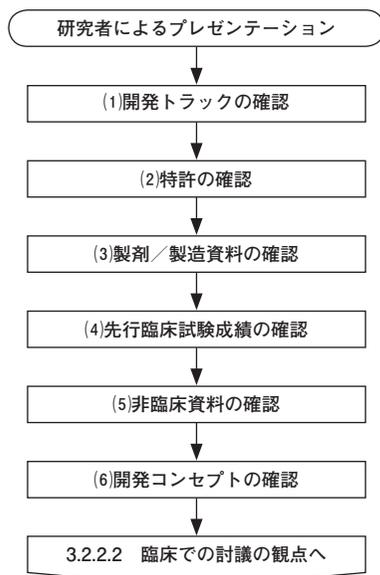
3.2.1.3 現況・実績での討議の観点



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

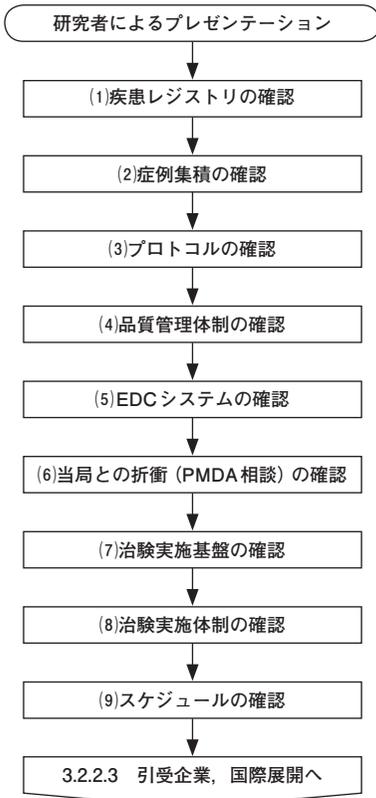
3.2.2 シーズ育成での討議の観点

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

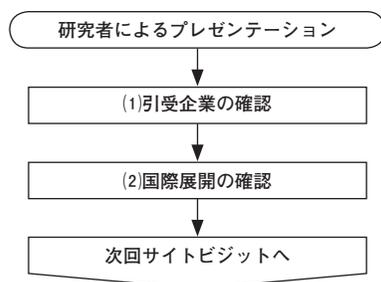
3.2.2.2 臨床での討議の観点



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

第V章 Life science integrated oversight system for research and development in Japan

ライフサイエンス統合管理システム

城野 隆子

Takako Jyouno

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

副事業統括 兼 IT統括 Vice Director, Chief Information Officer

日本のライフサイエンス分野における研究開発を一元管理する為に、ITソリューションは必須である。その為に、我々は日本の研究管理として「日本統合研究管理システム (JIROS)」を開発した。JIROSは、汎用の申請管理システムであり、JIROS上で個別の申請管理システムを稼働することが可能となっている。日本の開発研究管理システムとして、我々がJIROS上に開発した「R&Dパイプライン管理システム」の概要と個々の機能を説明する。さらに、今後、このシステムにより、基礎研究～臨床研究まで、日本の臨床開発全般を管理できる事と、その具体的な運用内容を説明する。

1. はじめに

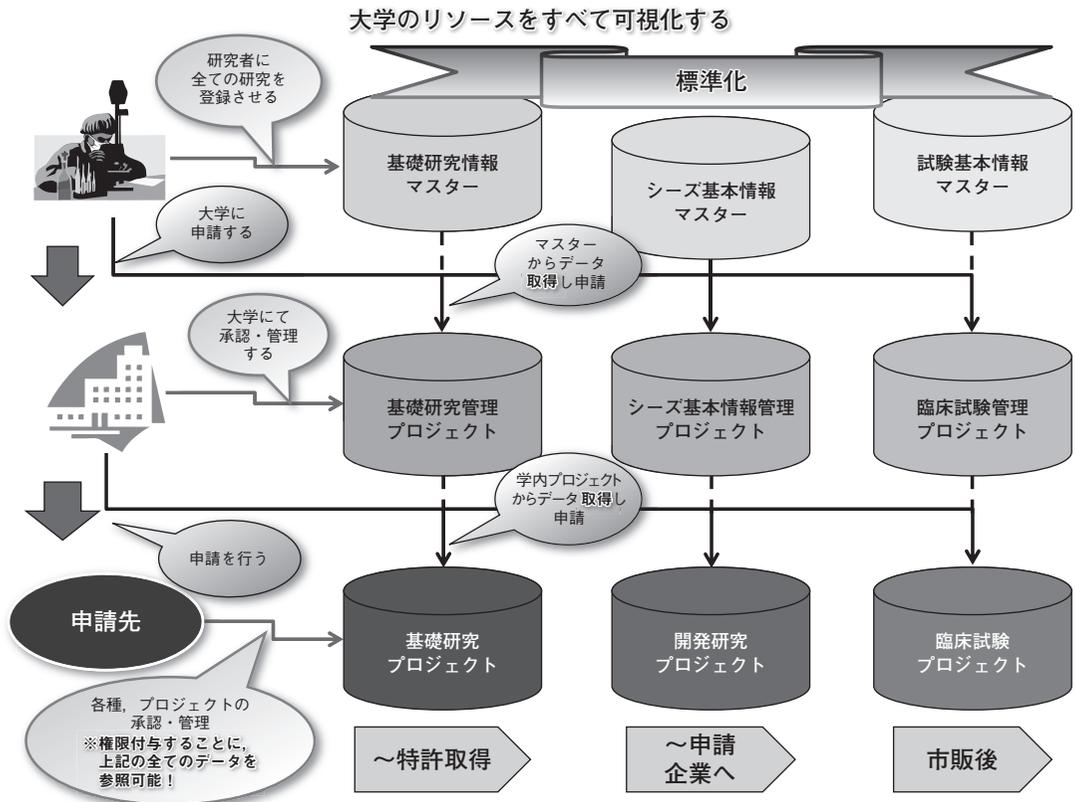
独立行政法人日本医療研究開発機構を発足させるにあたり、また、ライフサイエンス分野における研究開発を世界のトップに強化するために、同分野の研究開発案件を一元管理・一貫管理することが政府の戦略として示されている。その戦略を具体的に実施するにおいては、膨大な数の研究開発案件を合理的に整理し、適切に管理し所定の目標を達成できるように導く、強力なマネジメントが必要である。それには、強力な人によるマネジメントと、それをサポートするシステムが必要となる。我々は「橋渡し研究支援推進プログラム」と「橋渡し研究加速ネットワークプログラム — PDCA マネジメントのITソリューション—」をサポートした実績から、日本統合研究管理システム (Japan Integrated Research Oversight System — JIROS) を開発し、そのJIROS上で稼働するシステムとして、R&Dパイプライン管理システム (Fig. 5-1) の運用を開始した。その概要を説明

する。

2. JIROSのシステム概要

このシステムはまず、パッケージとしての基本機能があり、各プロジェクト単位にこの基本機能を利用し、プログラミングするのではなく、プロジェクトを設定作業により構築し、各プロジェクトで利用可能なシステムとする。このような汎用的な仕組みが必要な理由は、要求事項の異なる複数のプロジェクトを固定の仕組みで運用するのは難しく、且つ、個別にプログラミングによるカスタマイズが必要なシステムではメンテナンスに膨大なコストが必要となるためである。この仕組みは臨床試験のEDC (electronic data capture) に近い仕組みとなっており、バリデートした基本機能を利用し、設定により個別のプロジェクトを生成する事により、開発、検証の合理化を図ることが可能となる。R&Dパイプライン管理システムでは、プロジェクトとして、マスタープロジェクトと申請プロジェクトがあり、マスタープロジェク

Fig. 5-1 R&Dパイプライン管理システム



トでは管理元となるマスターデータを管理する。その後、申請プロジェクトにて申請先により、マスター情報に申請に特化した情報を付与し、申請する。申請受理組織はその申請情報を審査する。汎用的な仕組みにプラスし、このような、他のプロジェクトもしくは自プロジェクトのデータを参照する機能を持つのもこのシステムの大きな特徴である。何故ならば、本システムの大きな目的の一つはマスター情報の棚卸と維持管理であり、その作業を促進させるためには、一度、生成したデータを再利用できる利便性が必須となる。ユーザーの利用を促進するには、極力、データの重複登録や重複申請させない事が重要である。

下記にこのシステムにて装備する基本の機能について記載する。

2.1 基本機能

本システムは汎用的な申請管理システムとして利用可能であり、JIROSはベースとして以下の機能を保有する。

- ①プロジェクト管理
システムが一番大きな枠組みとしてプロジェクトという概念があり、ログイン時にどのプロジェクトにログインするかを選択し、以降はそのプロジェクト内で操作をすることとなる。
- ②プロジェクトデータ入力
各プロジェクト単位で必要となるデータを設定により画面生成し、ユーザーにデータを入力・更新・削除機能を提供する。
- ③CSVダウンロード
プロジェクトデータをCSV出力する。

④ファイル管理

プロジェクト内でファイル管理を行う必要がある場合に、ファイルをサーバーにアップロード、ダウンロードする機能を提供する。

⑤申請データ履歴管理

提出ボタン押下した時点のデータが履歴データとして保存される。

⑥承認フロー

設定により、提出者、確認者、承認者を複数設定可能である。

⑦問い合わせ

入力データ内容について問い合わせを行え、問い合わせされた人物は回答する。

⑧コメント

ワークフローの状態変更時のコメントを入力する。

⑨ユーザー管理

ログインするユーザーを登録、無効化する。関連するプロジェクトとユーザーを結びつける。

⑩施設管理

施設を登録、管理する。

これらのベース機能をもとに各種プロジェクトを複数管理できる必要がある。想定するプロジェクトとしては、「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」「難治性疾患克服研究事業」「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」「臨床研究中核病院整備事業」等である。つまり、複数のプロジェクトにてマスターを整備し、そのマスターデータを利用して、各種申請を行い、承認のフローを実施する。その場合、一番重要なのは、元となるマスターの整備となる。次に、現在、整備しているマスターと今後整備する必要と思われるマスターを提案する。

3. このシステムが実現できること

このシステムにより、研究の基礎から臨床研究まで一元管理が可能となり、今まで管理できなかった、基礎研究の実態が明確になり、そこから開発研究、臨床試験へ移行する過程を管理できる

事となる。それにより、研究が正しく行われ、管理されるように警告の効果も期待できる。また、今まで電子データとして管理できていなかったデータが管理できるようになるため、集計表や進捗管理表等を即時に出力可能となる。それにより、全国の研究所の統計的な情報が取得可能となり、研究分野、地域性、疾患、特許の有無、申請状況等の有益な情報が明確になり、本来ならば多くの人的リソースを必要とする開発管理業務のコストを抑える事ができる。以下、本システムを導入した場合にできることを列挙する。

- ①医・歯・看・薬・臨床検査・放射線・ME等医療関係及び工・理・農等、病・健康にかかわる教育すべてを網羅できること
- ②申請・審査・進捗管理・達成評価に利用できること
- ③経時的に研究進捗を把握できること
- ④入力済のデータを再利用できる仕組みにより入力が明快・簡単かつ短時間で終了できること
- ⑤イノベーション創出につながるシーズを選別できること
- ⑥収集したデータより検索・集計・解析できること
- ⑦収集したデータよりどのシーズにどれだけ資本投入すれば、いつまでにどれだけ国民利益が得られるかシミュレーションすることができること
- ⑧不正対策に利用できること

4. R&Dパイプライン管理システムの運用

4.1 マスター管理 (Table 5-1)

「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」「難治性疾患克服研究事業」「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」「臨床研究中核病院整備事業」にて整備したマスターは開発研究マスターである。これは各大学のシーズを各省庁に報告するという要件から開始された。今迄は、各省庁へ申請するシー

ズを対象にマスター化されていたが、今後は各大学や研究所内の全てのシーズをマスター登録し、その中から申請対象となる物をプロジェクト単位で選定し、申請することとなる。その他、基礎研究マスターと、臨床研究マスターの整備が必要となる。個々の内容についての説明を下記に示す。

①基礎研究マスター

すべての基礎研究を管理するデータベースであり、データは研究テーマ単位にまとめられる。基礎研究の場合、目標 (Exit) として特許取得、論文出版が設定される。特許取得をできないようなタイプの研究であれば論文出版をExitとして設定する。この両者それぞれの進捗を管理するためにマイルストーンを定めることが出来、それを入力項目とする。

②開発研究マスター

すべてのシーズについて臨床応用を目指す開発研究を一貫管理するもので、シーズ単位にまとめられる。製剤規格決定、GMP製造、GLP非臨床試験そして治験、薬事承認まで綿密にマイルストーン達成を管理することができる。

③臨床研究マスター

すべての臨床研究、臨床試験をプロトコル単位 (試験単位) で管理するもので、臨床試験開始～症例登録～試験の終了～論文出版まで設定されたマイルストンの達成までを管理する。各臨床研究の品質マネジメント手法やモニタリングレベル等、研究のマネジメントが問題無く行われているかを評価する。

すべてのマスターは、研究費申請、審査、進捗管理、そして達成評価まで一元的に利用することができる。また、すべてのマスターは組織において管理されるが、アクセス権の設定により特定の責任・権限を持つ者に使用させることが可能である。

すべての研究者は、自身の研究を基礎、開発、臨床という定義に従って分類し、それぞれに入力し自己管理する。基礎研究が進展し、開発研究に移行する場合、特許、論文にかかるデータは、開発研究マスターに移行する。開発研究から臨床試験に移行することも同様である。

4.2 申請管理

各マスターは、常時各組織において管理されるが研究費の申請に際しては組織毎に申請先の機関への申請が可能となる。基礎研究においては、テーマの変更、結合、分離等がしばしば起こり得るが、いずれの場合も何らかのテーマとしてはおのずと明らかなので、旧テーマを終了 (中断) として、新たなテーマとして登録すればよい。研究費を申請する場合は組織単位で申請し、一元的に管理され、マイルストーン達成が評価される。

5. おわりに

現在、問題となっている基礎研究や臨床研究の信頼性に関し、何故、このような事態を招いたか、色々な利害関係者により検討されるべきであろう。明らかに問題と思われる事項は、そもそもの

Table 5-1 各マスターの管理内容

	管理単位	指標/マイルストーン	補
基礎研究マスター	研究課題単位	特許出願・登録・論文出版・被引用	関連出版論文・被引用論文
開発研究マスター	シーズ単位	GMP・GLP・GCP・治験届け受理・薬事承認 (国内外)	特許出願・登録
臨床研究マスター	プロトコル単位	臨床試験 (症例登録) 開始・終了・論文出版・被引用	関連出版論文・被引用論文

研究の把握・管理が正しく行われていなかったのではないかという点である。研究の機密性を重んじるのは重要であるが、だから、管理しなくてよいということにはならない。今、日本国内だけでなく、世界中で臨床開発・研究における厳しい競争が繰り広げられており、研究者が唯一無二の研究と考えていたとしても、世界的に見れば、既に多くの研究者が発表しているということもありうる。無駄な費用と労力を費やす危険を回避するためにも、研究を一元的に把握し、管理することは、

国の戦略の一つとして日本再興戦略に明記されているところであり、それが結果的に研究を守ることに通じると思われる。また、現在、研究に多額の税金を投入することにも国民から非難が集まっている。そのためにもこのようなシステムを利用し、まずは、研究者自身に自己の研究に対する申告責任を意識してもらい、研究機関もその進捗管理を実施することの重要性を再認識していただくことで、新しい研究のカルチャーを創造できるであろう。

* * *

第Ⅵ章 Intellectual property based management: Some suggestions from my experience in translational research

知財管理経営事始め

— 橋渡し研究支援の経験から —

山中 敦夫

Atsuo Yamanaka

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

TR推進部 総括 Director, Department of TR Promotion

橋渡し研究加速ネットワークプログラムでは、画期的な医薬品・医療機器等を効率的・効果的に国民へ還元することを目指し、大学等発の有望な基礎研究成果の臨床研究・治験への橋渡しをさらに加速するため、「橋渡し研究支援拠点のシーズ育成能力を強化すること、及び「拠点における自己収入の確保を促進すること等により恒久的な橋渡し研究支援拠点を確立させる」ことを目的としている。

大学等の運営において、特許をはじめとする知的財産権のライセンスや譲渡による収入は、拠点における自己収入の大きな柱として期待されている。しかしながら現実には、知的財産権のライセンスや譲渡による収入はそれほど多くはなく、恒久的な橋渡し研究支援拠点を確立させるための手段としては上手く機能していないように思われる。その原因の一つとして考えられるのが、知的財産、特に特許による収入に対する偏見であり、また更には拠点の運営責任者による知財管理経営の重要性に対する認識の欠如であるように思われる。

知的財産権を活用した自己収入の確保は、大学等に求められる機能を活用した正当かつ有益な方法であり、そのためには論文出版と同様、否、それ以上に特許権の確保が大学等の研究者に求められており、一方、大学等の運営責任者はこれらの知的財産を大学の貴重な資源と位置づけた知財権利経営を行って、恒久的な拠点運営を行う責務を有するのである。

本項では、イノベーション創出の根幹である特許権確保の重要性、特許権の価値を高める研究開発の一元管理・一貫管理の必要性、更には、知財管理経営の実践における知的財産部及び経営の責任者に求められる責務について述べることにしたい。

1. はじめに

平成19(2007)年、文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム(第1期プログラム)が開始された。支援対象となった7大学は全て国立大学法人であった。国立大学法人法¹⁾第22条には、同法人は、教育研究活動を行うことに加え、その業務の一つとして「当該国立大学における研究成果を普及し、及びその活用を促進すること」が謳われている。しかしながら当時、これらの大学に

おいては、研究の成果を普及し、活用を促進するという意識は全く希薄であった。1999年に、「日本版バイドール条項」とも呼ばれる産業活力再生特別措置法²⁾の第30条が定められ、政府から研究委託された研究者が特許権を取得することができるようになっていた。

日本版バイドール条項により、

- 政府資金による民間企業や大学での研究開発及びその実施化を活性化させる、
- これらを用いた新しい商品の生産・販売、新しい役務の提供、新しい生産方式等の導入、

新たな事業分野の開拓につながる、

といった効果もたらされ、新たな技術が活発に生まれる環境が整備され、全体として我が国産業の生産性向上が図られることが期待されていたにも拘らず、特にライフサイエンス分野では、研究成果の活用には重きは置かれていない状況とさえ見受けられたのであった。大学に限らず、研究開発成果を実用化するには特許権の獲得は不可欠な条件であり、このバйдール条項では、各省庁が政府資金を供与して行っている全ての委託研究開発に係る知的財産権について、100%受託企業に帰属させることができると規定されているが、依然として大学の研究者は論文偏重であり、中には、研究成果を特許出願することは科学者にあるまじき行為と認識する研究者さえいた。特許は金儲けに直結するものとの偏見によるものと思われるが、特許法は発明を奨励し、産業の発達を目的としているものであり、そのような偏見は捨て去られねばならない。因みに、特許法第1条には、「この法律は、発明の保護及び利用を図ることにより、発明を奨励し、もつて産業の発達に寄与することを目的とする。」とある。従って、大学で生まれた研究成果を普及・活用する上で必須かつ重要な手段として、特許出願を位置づけ、その取得・活用を促進することは国立大学法人業務を全うすることなのである。これらの認識のもとに、第1期プログラムとそれに続く橋渡し研究加速ネットワークプログラム（第2期プログラム）において、一貫して大学における知財の獲得・保護・活用を促進するための支援を行ってきた。その手法について、以下詳述する。

2. 知財獲得の強化策について

2.1 知的財産権保護の重要性

第1期プログラムでの支援にあたっては、大学における研究・開発（R&D）パイプラインの強化を目的に、各拠点で橋渡し研究（Translational Research：TR）が体系的に支援され、常に複数のシーズがR&Dのトラックを流れている状態（治

験開始2つ以上）をゴールに設定してきた。

医師主導治験や企業治験を経て企業への成果移転を目的とする場合には、知的財産（特許）として保護が必須であり、イノベーション創出の生命線といえる。開発された医薬品や技術・機器が画期的なものであったとしても、独占的に実施できるものでない限り、企業としては採算に合わない案件として引継ぎを見送らざるを得ない。結果として、その技術が保険医療制度のもと安価にしかも広く国民に普及することはないのである。

大学から出願した特許権を企業に譲渡することは、企業による独占をもたらす技術の普及には至らないとの考えを持つ研究者もいるが、これは誤りである。むしろ、特許出願をせず論文発表、学会発表などにより公知の技術としてしまうことが、その後の企業による改良発明の獲得に繋がってしまう結果、企業による市場独占を許し、広く安価に大学発の成果を普及することの妨げとなるのである。

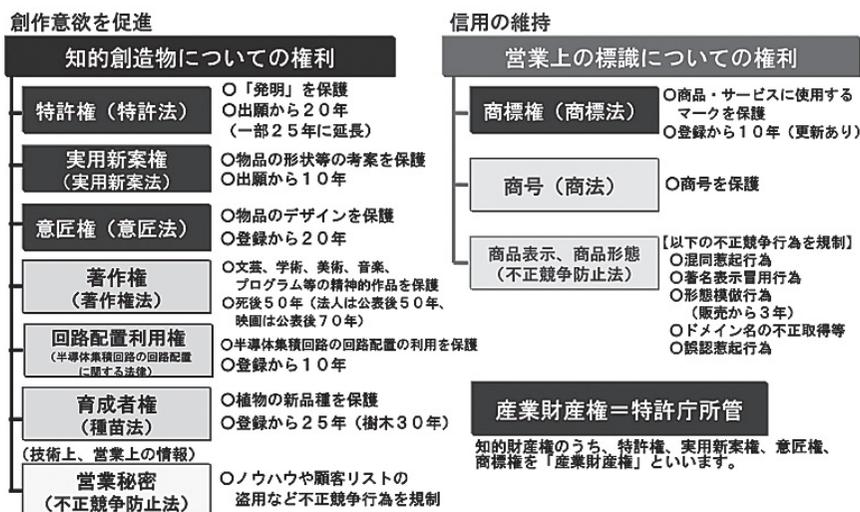
確かに、TRにおいて全ての開発案件に特許出願が必要とは限らない。企業への引継ぎを前提としないケースもあるだろう。しかしながらその場合であっても、特許を大学が保持することが開発・実用化を妨げることはないのである。何故なら、特許権を行使するかどうかは特許権者の意思によるからであり、必要が無ければ特許権を行使せず、放棄すればよい。勿論、これには特許取得・維持に十分な資金手当てがなされるという前提が必要である。

特許権は、最初に出願した国以上に出願国を拡大することは不可能なので、有望な発明と判断された場合、まずはできるだけ多くの国で特許出願することを検討すべきである。今後は、重要な特許権を保有し、それを適切な対価で企業に実施許諾することが、大学法人に求められる責務の一つとなるだろう。

2.2 知的財産権の種類と特許権

知的財産権は以下のように分類されるが（Fig. 6-1）、ライフサイエンス分野の成果の実用化にあ

Fig. 6-1 知的財産権の種類



出典：特許庁. 知的財産権について. 2013 Jun 24 [cited 2014 Jun 6]. Available from : http://www.jpo.go.jp/seido/s_gaiyou/chizai02.htm

たつては、特に特許権による保護が必要不可欠である。

特許権による保護が必要不可欠である例として、エーザイ株式会社のアルツハイマー型認知症治療薬アリセプト (Aricept)® を例に挙げよう。

「エーザイ第2四半期

米国でアリセプト987億円減」

こんなショッキングな見出しで、エーザイ株式

会社 (エーザイ) の業績落ち込みが報じられたのは記憶に新しい³⁾。

2011年11月1日に発表された、2012年3月期第2四半期 (4-9月) 決算によれば、米国で2010年11月に特許切れしたアルツハイマー型認知症治療薬アリセプトの米国の売上が前年同期比93.1%減、金額にして987億円なくなったとのことであった (Table 6-1)。

製薬業界で言う「パテントクリフ」(特許の崖)

Table 6-1 アリセプト売上高

(億円, %)

	2010年4月-9月		2011年4月-9月	
	実績	実績	実績	前同比
イーストアジア (日本)	536 (509)	604 (576)	113 (113)	
米国 [百万米ドル]	1,061 [1,192]	73 [92] *1	7 [8]	
欧州	116	127	109 [110]	
ニューマーケット アセアン	8	9	112	
計	1,721	814	47 [48]	

*1 米国はアリセプト23 mgの売上高\$23Mおよび AG (オンライズドジェネリック) \$35Mを含む [] 内は現地通貨ベース

出典：エーザイ株式会社. 2011年度 (平成24年3月期) 2四半期 決算説明会. 2011 Nov 1 [cited 2014 Jun 13]. Available from : http://www.eisai.co.jp/pdf/ir/mat/4523_111101.pdf

である。主力製品である医薬品特許切れにより、安いジェネリック医薬品が販売されるために売り上げが急減したものであり、知的財産権の中でも特に特許権での保護がいかに重要であるかを物語る報道であった。アリセプトの米国での売上高をグラフにしたので参考にされたい (Fig. 6-2)。

特許権ほどではないが、知的財産としてライフサイエンス分野で重要と判断されるものの一つにノウハウがある。先に述べたように特許権は排他性が強く、第三者による模倣を阻止できる強力な独占権を与えるものではあるが、独占できる期間は出願から20年であり、主要国などで採用されている特許期間の延長制度を利用できたとしても最長で25年である。医薬品等に適用される特許期間の延長制度の趣旨は、安全性の確保等を目的とする法律の規定による許可等を得るために必要とした期間（その間は例えば特許権者であったとしても特許を実施することができない）を回復するというものである。決して、特許による独占的に実施できる期間を20年を越えて延長するという制度ではない。

一方、ノウハウの保護は適切な管理をすればそれ以上の期間、場合によっては半永久的に保護することも可能であるが、特許権とノウハウの間には決定的な違いがある。それは、特許権を取得すれば、独占的な排他権を確保できるが、ノウハウではそのような強力な排他的権利は得られないと

いう点である。ノウハウを第三者に漏らしてしまったり、第三者が独自に同じノウハウを取得してしまった場合には、優位性は失われる。特許出願せずノウハウとして秘匿するかどうかの判断は十分に検討すべきであるが、原則として、ノウハウでの保護は、特許出願には馴染まないもの（発明とは認められないもの、新規性・進歩性がなさそうなもの）に限定すべきであろう。

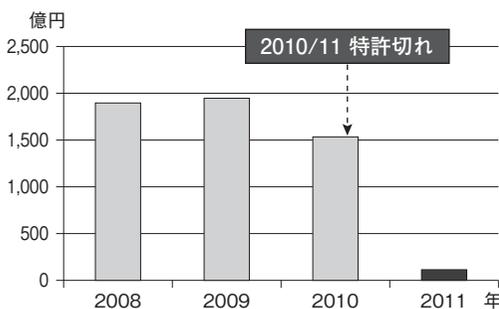
国内及び外国で特許権を取得するための概略を示す (Fig. 6-3, 6-4)。

これらの図からも明らかなように、特許を出願すると1年半後にはその内容は公開される。このことをよく考慮したうえで、特許出願すべきかノウハウとして保護すべきか慎重に判断することも重要である。

2.3 論文発表と特許出願

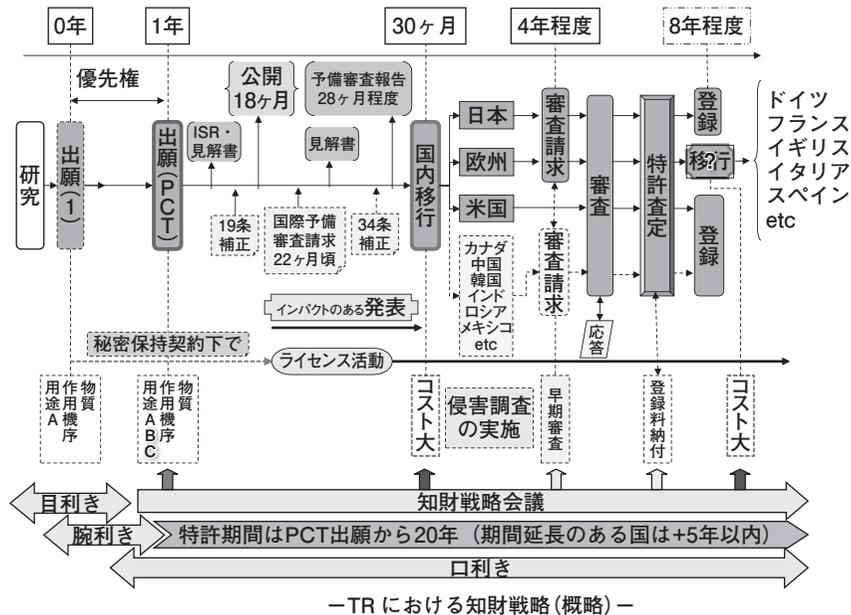
大学の職員にとっては、クレジットを取る意味で論文出版を急ぎたくなることもあるだろう。しかしながら、上記のFig. 6-3, 6-4からも明らかなように、論文出版により公表する時期と、特許出願の時期について慎重に検討しなければならない。TRの実用化のためには特許出願を優先すべきであり、所謂第二国出願（ライフサイエンス分野ではPCT出願を採用することが多い）ののち論文が公表されるのが理想的であろう。これを原則として、論文発表を重視する場合には、論文出版は第一国出願と第二国出願の間（この場合、第一国出願でほぼ発明が完成しており、第二国出願時で追加すべき新規事項がほとんどないことが条件となる）、特許を優先する場合には、特許公開ののちに論文が発表されるよう、研究・出版戦略と、特許出願戦略とをきわめて注意深く周到かつ戦略的に検討すべきである。公開後ではなく第二国出願後で公開前に論文出版を推奨する理由としては、時期的に第二国出願に追加できず、第二国出願時の記載内容から判断して進歩性がないと思われるような事項であっても、特許出願の公開前に出願をすれば、日本では進歩性を否定されることはないといったメリットを得られるからである。

Fig. 6-2 アリセプト米国売上高



出典：エーザイ株式会社。「決算短信・四半期業績」資料より作成。 Available from : <http://www.eisai.co.jp/ir/financial/reports/index.html>

Fig. 6-4 TRにおいて特許権を取るための手続き



—TRにおける知財戦略(概略)—

著者にて作成

2.4 特許の記載要件に関して

— STAP細胞特許のゆくえ

特許出願における記載要件について、上記のSTAP細胞論文がもたらした功罪について、特許面から少し考察を加える。

STAP細胞は、当初全世界に衝撃を持って受け止められた。iPS細胞との比較においても、その欠点を補って余りある理想的な新規幹細胞として注目された。そのSTAP現象を再現しようとして、世界各地で再現実験が開始され、新しいサイエンス探求の流れを作ったのは間違いない。しかしながら、STAP現象は第三者によっては再現されない。世間の批判を受け論文の内容を補完する形で小保方晴子博士ら独立行政法人理化学研究所(理研)の研究者たちはSTAP細胞作製のための詳細な手順書を公開した⁴⁾。

続いて、論文の共著者でもあり、ハーバード大学での小保方氏の指導教官でもあったDr. Charles A. Vacanti氏が所属するハーバード大学ブリガム・アンド・ウィメンズ病院麻酔科のウェブサイ

ト上にSTAP細胞作製のプロトコルが発表された⁵⁾。このプロトコルには著者名が記されていないが、Vacanti氏を紹介するウェブサイトからリンクが貼られていることからVacanti氏らによる発表と思われる。驚くことに、これらの手順に示された新たな方法は、当初の論文の記載とは異なるものであり、しかも、そのプロトコルに従ってもSTAP現象は再現できない状態が続き、STAP現象そのものの存在が疑われる状況となっている。

STAP細胞論文の主要著者の所属先であり、論文に対応する特許出願の出願人にもなっている理研の責任は重大である。STAP現象が真実の場合、真実でない場合のどちらにおいても重大な責任を免れることはできない。第一に、STAP現象が真実でない場合、理研としては虚偽の論文発表や特許出願を許容したことになり、先にも述べたとおり、日本の科学研究の信頼性を揺るがした、否、崩壊させてしまったと言うべきかもしれない。第二に、STAP細胞が真実であった場合でも、世

間が騒ぎすぎだった、疑問の目・好奇の目で判断しすぎだった、として済まされるものではない。論文に関しては、STAP現象を再現し、論文投稿をやり直すことで、著者の方々、ひいては理研の名誉は回復されるかもしれない。一方、特許出願に関してはどうなるのだろうか？特許法第36条第4項第1号によれば、特許を受けようとする場合は、発明の詳細な説明の記載は、「その発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者がその実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載したものであること」が求められている。これを今回の特許出願にあてはめた場合、特許権獲得の面でどのような判断となるであろうか？

論文（あるいは特許出願）に当初記載の方法では、世界中の優秀な科学者によってもその現象が再現されていないので、特許法第36条に規定された要件を満たしていないことは明白である。補完的に出されたプロトコルを考慮した場合であっても、再現できない以上、やはり、特許法第36条に規定された要件を満たしていないといわざるを得ない。しかも、このプロトコルは当初の論文の記載と異なっているのであるから、これを特許出願に対する補正書として提出して（補正手続き）、特許権を成立させようとすることも困難な状況にあると考えられる。

特許法第17条の2第3項には、「明細書、特許請求の範囲又は図面について補正をするときは、……願書に最初に添付した明細書、特許請求の範囲又は図面……に記載した事項の範囲内においてしなければならない」と記載されており、このような当初の記載にはない内容を明細書に反映させる補正は認められないものと考えられる。しかも、「発明の詳細な説明の記載が不足しているために、出願時の技術常識を考慮しても、発明の詳細な説明が、当業者が請求項に係る発明の実施をすることができる程度に明確かつ十分に記載したものであるとはいえない場合には、出願後に実験成績証明書を提出して、発明の詳細な説明の記載不足を補うことによって、明確かつ十分に記載したものであると主張したとしても、拒絶理由は解消しな

い（参考：東京高判平13.10.31（平成12（行ケ）354審決取消請求事件））「特許・実用新案審査基準第I部第1章明細書及び特許請求の範囲の記載要件より」と考えられるため、後に当初に記載した以外の方法でSTAP現象を再現したとして「実験成績証明書」を提出したとしても、その証明書は受理されない可能性が高い。従って、当該特許出願ではSTAP現象（細胞）の特許保護は極めて困難な状況にあると考えられる。

もしSTAP現象が真実であり、STAP細胞が既に存在しているとした場合、結局この日本発の「世紀の大発明」になるはずだったSTAP細胞は「必須特許」としての保護の機会を逸することとなり、政府が掲げる「知的財産立国」の構想をも揺るがしかねない事態となることが想定され、このようなサイエンスに基づかない論文発表・特許出願を許容した理研の罪は極めて重いとわざるを得ない。

3. 知財活用の推進策について

3.1 知財権取得マインドの醸成

第1期プログラムでは、論文発表志向の研究者のマインドセットを促し、特許出願の重要性を認識させるべく知財活用の推進のための種々の書式を作成した（例えば、文末資料「知財権の詳細情報管理票（資料6-1）」、「実施機関における知財管理体制に関する調査票（資料6-2）」、「権利関係等詳細調査票（資料6-3）」等）。第1期のマネジメントを踏まえて、第2期プログラムでは、特許出願・特許強化段階にあるシーズに対する知財権獲得費用を投入する策を実施した。この費用は特許出願の手続き費用としては勿論のこと、特許を強化するための研究費としても利用でき、更には特許性を判断するための特許調査の費用として使用可能という、国のプロジェクトとしては画期的な試みであった。この資金使途に関しては、各拠点の自主判断を尊重することとし、拠点での状況に応じた柔軟な利用を促した。拠点で実施した支援内容は「種別Aシーズ管理状況一覧表」（資料6-4）に

より確認し、適切に利用するよう促した。これらの施策により、研究者に特許リテラシーを根付かせる効果が期待されるとともに、拠点による特許獲得への投資マインドを醸成することにつながり、重要かつ強固な特許出願の促進に効果を発揮した。

3.2 開発シーズの棚卸しと一元管理

第1期プログラムにおいては、まずは、登録シーズの知財情報の一元管理を目指した。先に述べた「知財権の詳細情報管理票」(資料6-1)を用いて、プログラムへの登録シーズに関する知財の詳細な情報を取得・管理するように促した。この管理票を記入することで、開発の進捗具合と特許権による保護状況とを俯瞰することができ、案件一つ一つについて開発の各段階で知財権の確保の状況を確認しつつ、開発のgo/no goを判断することを勧めた。特許出願を行っていない場合、あるいは、出願は完了しているが、特許残存期間が短い場合、製法特許や製剤特許などといった競合製品の排他的効果の薄い特許しかない場合、などには関連特許出願の獲得を促す、あるいは開発の優先順位を考慮するよう促すなど、開発における特許保護の重要性を認識するよう徹底的な指導を行った。このように特許獲得状況と連動してシーズ開発の方針を決定している場合には、種々の研究開発予算を投入する際に高い評価ポイントを与えるべきであろう。

次に取り組んだのは、個々の開発シーズに関する知財管理だけでなく、特許を全体として管理できる体制の整備である。そのために、「実施機関における知財管理体制に関する調査票」(資料6-2)を作成し、TRセンターでの知財管理に対する組織としての意識向上と体制整備に取り組んだ。この調査票を用いることにより、組織としての知財管理体制の課題を浮き彫りにし、その対策を促すことにより、知財の管理・活用に必要とされる体制が整い始めた。従来から大学は、特許や臨床試験データの所有権がどこにあるのかについては、あまり関心を示してこなかった。まずは、必要な

技術を自拠点で実用化することに重点がおかれ、多くの場合、海外での普及はおろか、国内での普及さえも開発のゴールに設定していなかったのである。そのため、企業等に移転すべき知財権の帰属についてはそれほど高い関心を持っていなかったと言ってよい。結果として、大学が苦勞と努力を重ねて開発した技術は安価な対価で、時には無償で企業に引き継がれたりしていた。そこで、「権利関係等詳細調査票」(資料6-3)を作成し、これを運用することで、開発にとって必須となる特許権や、臨床・非臨床試験データなどの帰属を明らかにした。

もし、重要な特許権を大学が保有しておらず、大学職員個人が保有している場合など、将来、開発に成功した場合の対価の配分に問題を抱えることが予想される。特に、大学職員個人が特許権を有している場合には、その権利の大学への再帰属手続きを取るよう促すなど、開発上必要となる知財権の帰属を明確にするよう求めた。このように権利関係を整理することで、将来の引受企業への知的財産権の移譲がスムーズに行われることとなり、開発の促進に繋がることが期待される。これらの知財権の帰属を「権利関係等詳細調査票」を用いて整理することで引受企業への移転の道筋を明確にするよう促した。

3.3 一貫管理の必要性

第2期プログラムでは、登録シーズだけではなく拠点内で実施されている研究にかかるシーズや臨床試験を棚卸した上で全て把握するよう求めている。

このようにして棚卸しされ一元管理された研究シーズや特許も、活用されなければ拠点運営に負荷をかけるだけに終わってしまう。特許権を活用するには、特許権の価値を向上して引受企業にとって魅力あるものとする必要がある。特許出願に始まり、より多くの国で、より広い権利範囲で、より排他的効力の強い特許としての権利取得、取得した権利の維持が必要とされるが、特許権が重要な価値を有するものとして認識されたとして

も、それだけで企業は興味を示すであろうか？ライフサイエンス分野に限って言えば、サイエンスの裏づけのない特許権の価値は極めて低く、その特許権で保護された技術・サイエンスの価値が高くなければ特許は単なる絵に描いた餅と判断されてしまう。特許の価値を高めるには、シーズ開発の加速化と更に強い特許の創出が何よりも重要である。そのためには一元管理・一貫管理されて初めて可能となるシナジー効果の発揮が求められる。すなわち、全く別物と思われる発明同士を結合／融合して新たな発明を生み出していく為のマネジメントが今後重要性を増していくものと考えられる。

さて、先にも述べたとおり、特許の保護期間は原則出願から20年であり、主要国における特許期間延長制度を考慮しても、最長で25年である (Table 6-2)。

一方、「医薬品開発の期間と費用」⁶⁾によれば、国内における前臨床試験から承認までの開発期間は9.2年、海外においては12.2年とのことである (Fig. 6-5)。

これを単純に適用して計算すると開発が進み承

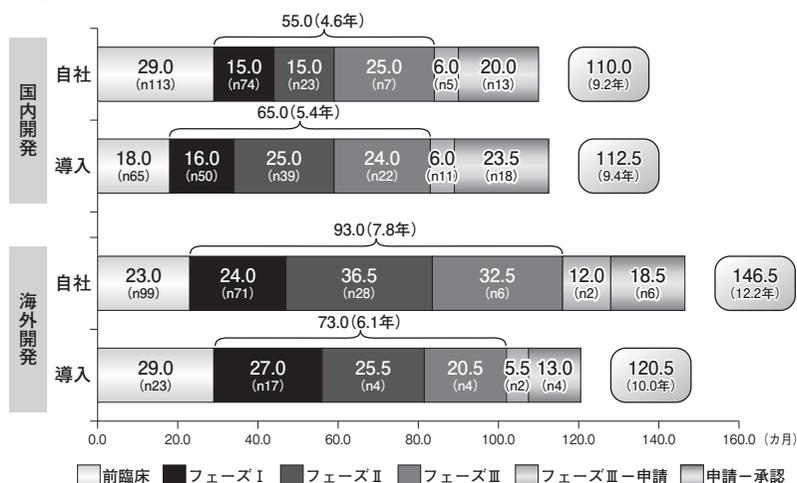
認を得た後の特許権の残存期間は、5年の特許期間延長を受けたとしても国内では15.8年、海外では12.8年となる。更に、主要国におけるいわゆる先発権 (新有効成分で5年から11年) (Table 6-3) を考慮すると、開発が成功しても、実用化までに時間がかかり特許の残存期間が少なくなった場合、今後の投資を回収するには不十分であるとして、企業は支援を見送ることになるのである。

支援を決定するにしても、国によっては特許権による保護ではなく、先発権による保護に重きを置くことになろう。このように、臨床開発を迅速化しない限り特許の価値は急速に減少するものと判断できる。これではいくら質の高い特許権を数多くの国で保有していたとしても、無駄な投資に終わってしまうことになる。従って、知財の保護と同様に、シーズ開発においても一貫管理による開発の加速化が求められる。そのためにツールとして、「R&Dパイプライン管理システム」を開発し、アカデミアとしての開発目標、開発に至るまでに想定される／直面しているハードル、特許関連情報、試験物の規格等の情報、非臨床・臨床

Table 6-2 日米欧における特許期間延長制度の比較

	日本	米国	欧州
特許期間	出願から20年間 (以下の場合、最長5年間の延長が可能)		
延長対象	医薬品・農薬 ・再生医療等製品* (* H26.11施行予定)	医薬品・医療機器 ・食品添加物・着色料	医薬品・農薬 ・診断薬
最長延長期間	最長5年		
延長期間の計算	特許登録又は 治験開始 (治験届日) の 遅い方から承認まで	IND 承認又は特許登録の 遅い方から NDA申請の期間の半分 + NDA申請から承認日 (但し、承認から延長満了 まで14年を超えない)	特許出願日から 販売承認の期間 - 5年
延長された 特許の効力	承認された物と用途	承認された物 後に承認された用途も含む	
1つの特許の 延長回数	複数回可能	1回	
1つの承認により 延長できる特許の数	複数個可能	1つ	

Fig. 6-5 国内及び海外における開発ステージごとの開発期間（自社品目）



注1：フェーズ I / II はフェーズ II として、フェーズ II / III はフェーズ III として扱っている。
 注2：希少疾病用医薬品の指定を受けたプロジェクト（8PJ）は、集計から除外している。
 注3：図中の値は中央値で示している。

出典：文献5) 図5-4 (P.29) より。なお、同文献の図5-4は図4-5 (P.18) の凡例に同じとあるため、図4-5の凡例を記載した。

Table 6-3 医薬品の先発権

<p>日本 (再審査期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 8年：新有効成分含有医薬品 ● 6年：新投与経路製剤 ● 4年：新効能・効果医薬品，新用法・新用量医薬品 ● 10年：オーファン，小児効能 <p>米国 (Market (data) Exclusivity)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 5年：新活性成分 (“NCE”) を含む薬剤 ● 3年：上記以外で，承認取得に臨床試験を要件とするもの。 ● 10年：Orphan drug ● 12年：biologics <p>欧州 (データ保護期間)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 10年 (承認後8年以内に新規用途で認可されれば11年)
--

データ等，一貫管理に必要とされる情報を集約して管理できる体制を整えた。「R&Dパイプライン管理システム」を活用することで，研究・開発の一貫管理が可能となり，開発の迅速化が図られ，相対的に知財権の価値も高まっていくことが期待

される。

3.4 一貫管理のための知財部門の強化

知財の価値を高めるためには，発明の創出，創出された発明の発掘，発掘した発明の特許権化，権利化した特許の活用，活用して得られた利益の発明創出への還元，といったサイクルを回転させていくことが重要である。すなわち，研究者，知財部門，TRセンター，病院，大学が一体となって，発明の発掘から活用まで一貫管理をすることにより，発明は価値あるものとなる。研究者は研究，知財部門は特許の出願と維持，TRセンターは開発の支援，をしていけばよいといった考え方では，特許権を活用して利益を生み出すという体制を構築することはできない。それぞれが互いに連携しあい，他部門の弱点を補強することで初めて特許一貫管理，ひいては知財管理経営につながるのである。

そこで，第1期プログラムでは研究者への知財教育の徹底を促した。従来，なおざりにされてきた研究者への知財教育を大学院生や大学職員向け

に実施することを指示した。次に、学部学生への知財教育の実施を促し、最終的には学部学生への知財教育の必修化を盛り込んだ教育カリキュラムの改定も促してきた。研究テーマの決定や論文発表を行う際に論文検索を行うのと同様に、研究テーマの決定や特許出願を行う際に特許検索を研究者自らが実施する。そういったことが研究者にとって当たり前となっている環境を作り上げることが目標である。研究者への知財教育だけではない。知財部門へは、学部学生や院生の研究発表会へ知財専門家が臨席して発明の発掘を行うといった知財部員による積極的な発明発掘活動も促している。更には、発明発掘の段階への知財専門家の関与も促し、研究者と知財の専門家が発明の初期から関与しあうことにより、早期に有益な発明を発掘し、特許出願に結び付ける体制の構築を目指している。十分な知財戦略を練るためには、研究者、研究室、部局等、関連する部門での特許に関する知識の醸成が必要であるが、実際の研究の場で、知財の専門家と意見交換することで、従来では埋もれたままであった発明が発掘されることを期待している。

第2期プログラムではこれらの施策を通じ、徹底した一元管理と一貫管理を強く求めている。拠点内外での発明の発掘、開発シーズの棚卸しに始まり、拠点内で実施されている全臨床試験の把握、企業へライセンスされた後の開発状況の把握なども求めている。部局を超えて、大学を超えて、国を越えて、が合言葉である。このように、発明の発掘から実用化までを研究部門、知財部門、拠点が把握・管理することによって、シーズや臨床試験の一元管理、研究・開発の一貫管理、ひいては、拠点の自立的運営のための知財管理経営が実現する。

その際、知財部門としては、更に特許出願前の公知事情調査、臨床試験実施前の侵害回避調査(FTO調査：実施の自由度確保のための調査)、更には、研究者自身による各種特許調査能力を身に着けるための教育、などの実施が求められる。特に今後、知財部門に期待される場所は、臨床

試験実施前の侵害回避調査となろう。発明が発掘され、特許権として成立したとしても、その発明を実施する場合に第三者の特許権を侵害する場合がある。例えば、成立した特許権の上位概念の特許が第三者に保有されている場合などである。そのような場合、実用化が見えてきた発明なのに、その第三者の特許が存在するために自由に実施できないというケースが起こりうる。そこで、重要シーズについては知財戦略の策定支援として、侵害回避・FTO(実施の自由度確保)調査の実施を支援している。ただ、複雑な侵害調査や海外企業の調査を個々の拠点で実施するのは難しいのが現状である。そこで、この侵害回避調査やFTO調査については、外部の調査会社を活用して実施するという支援を行っている。目的は、その重要シーズに関する特許権の権利関係の把握・整理という直接的なものに加え、侵害回避調査の必要性を拠点に認識してもらうこと、自律的に調査の実施を計画した場合の外部機関利用のノウハウを醸成することにある。そこで、拠点の希望に応じて特許侵害・競合技術情報等の調査を行って結果を拠点に提供するとともに、関係者との意見交換を通じて拠点における調査体制の整備を支援している。以上、知財権の確保と実用化のための努力とはとりもなおさず、科学力の強化と同義であり、その最も効果的な道であるといえよう。

4. 知財管理経営の重要性

4.1 大学における知財管理経営

大学あるいは拠点の運営において、知財管理経営という考え方は必要であろうか？

一般的に知財管理経営とは、知的財産を企業の重要な資源であると位置付けて、経営戦略・事業戦略ひいては知財戦略に反映した経営を行うことである。これを実践することにより、第三者の市場参入を阻止し、結果として、製品利益の確保や大企業を含む他の企業に対する交渉を有意に進めることが可能になる。知財管理経営は、事業の実施に必要な不可欠となる特許(必須特許)に加え複

数の特許権を取得（特許ポートフォリオ）することによって参入障壁を形成し、事業領域における先行者としての地位を維持する経営手法である。ここでいう必須特許とは、その事業を実施するうえで必要不可欠な特許を意味するものであるが、決して、革命的なパイオニア発明と呼ばれるものである必要はない。改良発明であったとしても、その特許権が事情実施のうえで必要不可欠であれば、必須特許となりえるのである。知財管理経営が実践されれば、TRの実用段階において、大企業の参入や独占をコントロールすることができ、広く安価に国民にその成果を還元することが可能となる。

こうして、大学においては知財管理経営の確立と強化は、イノベーション創出力の根幹であることが理解されよう。

4.2 知財管理経営における知財部門の役割

このように事業を行う上で特許の重要性が高まっている時代に、知財部が特許出願をする際の代書屋の業務しか行っていないとしたら、知財部門は大学において必要な組織と認識されるであろうか？ 答えは明白で、「ノー」である。代書業務を依頼するのであれば、優秀な弁理士・弁護士のいる特許事務所・法律事務所と連携し、知財部を廃止するのが最も効率的である。では、知財部の存在価値は何か？ それは「知識・智恵の創造」である。つまり、①発明が生まれる段階での特許面からの開発テーマへの提案、②開発技術の内容に応じた発明のカテゴリーでのクレーム化の提案、③より権利範囲が広く、排他性が高く、無効化されにくいクレームの提案、④更には、それらを実現するための追加的研究の提案、である。

優秀な弁理士・弁護士もこのような「知識・智恵の創造」能力は有している。しかし、このような質の高い業務を行ったとしても、彼らへの報酬の算定の根拠は、特許出願の処理件数ベースであり、そこでは殆ど、特許出願書類の質の良し悪しについては考慮されない。従って、例え、優秀な弁理士・弁護士であったとしても過剰な期待は禁

物である。彼らにとって研究者・知財部門はクライアントであり、いくら彼らが正しいと判断したとしても、クライアントの意に反した提案などはい行い難いのである。その点、知財部門に求められるのは質の追求ということになろう。研究者の希望通りの特許出願書類作成だけでなく、知財の専門家としての意見を述べつつ、特許出願書作成にあたるべきである。特許出願書類作成時の質の追求なくして知財部門の存在価値はない。言うまでもないが、外部に明細書作成を依頼する場合であっても、「知識・智恵の創造」の部分を知財部が担う構造になっていない限り、大学において知財部門は不要であるということになる。

つまり、従来の受動的な知財部活動を捨て、能動的な活動に活路を求めべきである。現在の知財部門においては、先に述べたような発明発掘段階への知財専門家の関与といった積極的な活動や特許出願書類の質向上といった機能に加え、これから述べる知財の活用への積極的な関与が求められよう。科学力に基礎をおく知財管理経営のもとでは、知財部門が中心となって知財の一元管理を行うことが求められているのである。特許ビジネスの現代においては、知財専門家の存在意義は知財の獲得・維持に加え、知財の活用（実施権許諾・特許権譲渡等）にあるといっても過言ではない。サイエンスを強化・進化させるためにも知財専門家の存在が不可欠なのである。

4.3 知財管理経営と自立化

橋渡し研究プログラムでは拠点運営の自立化が強く求められている。自立化とは、国からの基盤整備への資金投入がなくとも、拠点の体制・人材を維持できる状態を確保することを意味している。知財の活用（実施権許諾・特許権譲渡等）による収入は、自立化のための重要な原資の一つとして位置づけられている。知財の活用による自立化への貢献のためには、戦略的に知財管理経営を実践することが求められることとなろう。知財管理経営において、知財部に求められる要素を挙げると、主に次の3つである。①研究開発成果の権

利化(特許出願)、②競合技術の参入防御(特許の権利化・維持)、③開発技術の実施の自由度の確保(FTO調査の実施)、これらの業務を能動的に行う知財部門の構築こそが知財管理経営を成功に導くことになろう。ただ残念ながら、能動的な知財部門を構築しただけでは、知財管理経営は成功しない。大学の経営責任者、拠点運営の責任者の意識改革が必須である。運営の責任者は10年後、20年後を見据えつつ重要な発明の権利化・知的財産化の為に、必要な投資をすべきである。大学で生まれる発明は研究者の自由な発想に基づくものであり、企業では得られない画期的な研究成果も得られるが、そういった成果が自立化に結び付かないケースも多い。それは、知財管理経営とは無縁の状態が発明が創出されるからである。このような状況下で、知財管理経営を実践したとして、果たして拠点の自立化に成功するであろうか?現状のままでは答えはノーに近いと言わざるを得ない。

本プログラムにおいては、上記の通り、様々な施策を通じてこれらの機能強化を図ってきた。その努力が着実に実を結びつつある段階まで来ている。いよいよ新独法 日本医療研究開発機構、いわゆる日本版“NIH”のもと各大学には研究の一元管理・一貫管理が求められることになる。戦略的知財管理経営の実践を通じてこの流れを確かなものとし、国の基盤整備費に頼らない、自律的かつ自主的な拠点運営の体制を構築する時が来た。

4.4 知財管理経営成功のために

知財管理経営の実践のためには、逆転の発想が必要である。発明者の自由な発想に基づく特許にその運命をゆだねるのではなく、自立化に必要な特許を獲得するための研究に資源を投入するという発想が必要とされるのである。拠点の自立化に必要な事業領域を特定し、その分野で排他的な地位を確保するのに必要な知財権(必須特許権)を想定し、その必須特許権を確保するために必要とされる研究に資金を投入するという発想が、経営の責任者には求められるのである。こういった考

え方は、企業での研究においては常識であり、必須の考え方である。実際、大学でこのような考え方を導入することは困難が伴うかもしれない。大学が大学である意義を否定することにもつながりかねないからである。だが、自立化のためには、自由な発想による研究と自立化に必要な研究のバランスを考慮しつつ、大学における研究開発を支援すべきである。これにより、知財管理経営を成功に導く可能性を高めることができる。そのためには、知財戦略、事業戦略と経営戦略が一体となって機能することが求められる。企業とは違い、大学においては、特許出願が後付になることが多い。それは研究者の自由な発想に基づく真理・法則の探求・発見による研究成果に価値を求めるという伝統が受け継がれていることが理由である。これこそが大学に求められる教育・研究の真髄そのものなのだから、この研究を規制する必要性は全くない。むしろ、更に奨励されるべきである。

しかしながら、知財管理経営という観点から、事業の遂行における特許出願の重要性を鑑みた場合、研究者の自由な発想に基づく研究成果の創出だけを求めることは適切ではない。事業の実施のために必要不可欠な特許とはどういうものかを特定し、その獲得の為に施策を立案し、事業の成功を勝ち取る必須の特許権の確立を目指すことが経営者に求められる知財管理経営の考え方である。知財管理経営は、知財部だけで成しえるものではなく、経営・事業(TRセンター)・知財(知財部・産学連携本部・TLO)・研究者が一体となって知財の重要性を認識し、獲得し、活用していくという一体的運用無しには、成り立たないものである。互いにより影響を与えつつ、知財管理経営が実践されるよう、今後は拠点運営責任者の知財管理経営実践への意識改革が求められる。

5. おわりに

橋渡し研究の支援を通じて一貫して知財の重要性を認識する必要性について、指摘してきた。そ

の認識を確かにするためのツール（各種様式）の作成や必要な支援（知財権獲得費用を拠点に投入する施策の立案・FTO調査の実施支援等）を行ってきた。大学から生まれた発明・技術の実用化は実現しつつあり、国民からも注目を集める状況になりつつある。これを継続し確固たるものにするためには、この支援を継続する必要がある。

来年度からは、国による投資が省庁の垣根を越え、(独)日本医療研究開発機構に集約される。機構による施策においても知財重視の姿勢を貫かない限り、国民が利益を享受するという状況には至らない。医薬品・医療技術開発は益々加速化し、国際競争は更に激化している。知財権の獲得と拡張、及びTRとそれを成功に導くクリティカルパスリサーチの強化はライフサイエンスの生命線であり、そこには十分かつ継続的な投資が必要である。しかしながら、国際競争の中で現在の投資水準はあまりに低く、臨床開発に対する国の投資額はビッグファーマ1社の投資額（例えば2,000億円/年）にさえ遠く及ばない。医薬品や新規医療技術・機器開発における国際競争力の喪失は海外のビッグファーマに国民の健康を委ねてしまうことになりかねず、その強化のためには国として継続的な投資が必要である。ここで特に強調しなければならない点は、医療開発・医療機器開発はまさしく特許ビジネスであり、資金調達・事業化・医療化等の全てが特許の強さと範囲に依存していることである。すなわち、アカデミアにおけるR&Dパイプライン整備の成否もそこにかかっており、研究の特許出願を促進しつつ、綿密な知財戦略を立てない限り強力なパイプライン形成は無理である。実際、各TRセンターが、国際的に通用するTR拠点として生き残るためには、太く強力で持続するR&Dパイプラインの確立が不可欠である。

国はこのことを肝に銘じ、アカデミア発のシーズ開発に関する投資を継続・強化する責務を負

う。アカデミアは、シーズ開発力を確固たるものとし、国の支援を受けずともシーズを開発し、拠点の自立的運営を実現する必要がある。そのような状況が生まれたとき、サポート機関による支援はもはや必要とされなくなるのである。我々のようなサポート機関が不必要と判断される日が一刻も早く訪れることを願いながら、今後もプログラムマネジメントに沿って徹底した支援を行っていく所存である。

謝 辞

本稿を纏めるにあたり、種々ご指導を頂いた（公財）先端医療振興財団 臨床研究情報センターセンター長・京都大学名誉教授 福島雅典先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 国立大学法人法 [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15HO112.html>
- 2) 産業活力再生特別措置法 [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://www.lawdata.org/law/htmldata/H11/H11HO131.html>
- 3) ミクス online. エーザイ第2四半期 米国でアリセプト987億円減 見込みより後発品影響大きく 2011 Nov 22 [cited 2014 Jun 6]. Available from: <https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/41621/Default.aspx>
- 4) Riken Center for Developmental Biology [cited 2014 Aug 8]. Available from: http://www.cdb.riken.jp/jp/04_news/articles/pdf/14/protocol_exchange_v1.pdf
- 5) Brigham and Women's Hospital Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine [cited 2014 Aug 8]. Available from: <https://research.bwhanesthesia.org/research-groups/cterm/stap-cell-protocol>
- 6) 八木 崇, 大久保昌美. 医薬品開発の期間と費用—アンケートによる実態調査. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ. 2013年7月 No. 59.

資料6-1

知財権の詳細情報管理表

(拠点名: _____, シーズ番号TR _____)

1)	発明の名称:		
P C T 出 願	出願人(権利者):		
	出願番号:	出願日: 年 月 日	
	公開番号:	公開日: 年 月 日	
	実際に移行した国:		
	特許性	新規性: 有/無/不明	進歩性: 有/無/不明
優先権出願国: 日本/他()			出願番号: _____ 出願日: 年 月 日
侵害調査結果の有/無: 結果(侵害する/しない) (内容: _____)			
備考:			
出願国の詳細情報について			
日 本	出願番号:	出願日: 年 月 日	審査請求状況: 未/有/請求せず
	登録番号:	登録日: 年 月 日	審査請求日: 年 月 日
	特許満了日: 年 月 日	現 状	維持中, 放棄, 譲渡, ライセンスイン/アウト, 他()
	(期間延長後満了日: 年 月 日)		
2)	発明の名称:		
P C T 出 願	出願人(権利者):		
	出願番号:	出願日: 年 月 日	
	公開番号:	公開日: 年 月 日	
	実際に移行した国:		
	特許性	新規性: 有/無/不明	進歩性: 有/無/不明
優先権出願国: 日本/他()			出願番号: _____ 出願日: 年 月 日
侵害調査結果の有/無: 結果(侵害する/しない) (内容: _____)			
備考:			
出願国の詳細情報について			
日 本	出願番号:	出願日: 年 月 日	審査請求状況: 未/有/請求せず
	登録番号:	登録日: 年 月 日	審査請求日: 年 月 日
	特許満了日: 年 月 日	現 状	維持中, 放棄, 譲渡, ライセンスイン/アウト, 他()
	(期間延長後満了日: 年 月 日)		

記載上の注意事項等

- 件数が足りない場合、必要に応じて管理表を追加してください。
- それぞれの特許で保護されている技術が他者特許に抵触するかどうかについての侵害調査結果を記入下さい。
- 研究の実施が他者特許を侵害しないことの確認は、一面では特許取得よりも重要事項と考えられますので、開発の進んでいるシーズについては、早期の侵害調査が必要です。
侵害調査の方法としては、知財部門と連携して、各拠点の特許出願を依頼している特許事務所などに依頼するなどの方法が考えられます。

資料6-2

実施機関における知財管理体制に関する調査票

平成〇〇年〇月〇日時点の状況について回答をお願い致します。

(選択項目については、いずれかを■に変換してください)

実施機関名： _____

<知財専門家>

	氏名	所属部門	専門分野	FTE ¹⁾
知財専門家				人
				人
				人
				人

¹⁾ Full Time Equivalent：常勤換算時のマンパワーとして、週2日勤務の場合には0.4人、月1回半日勤務の場合には0.025人等と記載願います。

<全般的体制>

項目	質問内容	回答
専門家	目標とするマンパワーは確保されているか	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	今年度中の補強予定人員数は？	人
	マンパワーの確保の問題点について	
	1) 適切な人材が見当たらない	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	2) ポストや処遇面での条件が合致しない	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	3) その他：(具体的に)	
教育・相談	研究者等への特許教育(法律・制度面)を定期的に開催している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	開催頻度は： A) 半年に1回以上, B) 1年に1回, C) それ以下	<input type="checkbox"/> A・ <input type="checkbox"/> B・ <input type="checkbox"/> C
	対象者は： A) 職員(研究者), B) 職員(事務), C) 大学院生, D) 学生	<input type="checkbox"/> A・ <input type="checkbox"/> B・ <input type="checkbox"/> C・ <input type="checkbox"/> D
	知財担当者が、研究者から個別の相談を受ける機会を、定期的に開催している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	開催頻度は： A) 半年に1回以上, B) 1年に1回, C) それ以下	<input type="checkbox"/> A・ <input type="checkbox"/> B・ <input type="checkbox"/> C
特許情報	知財本部では、TRセンターとして支援するシーズについての特許・出願情報を、法人名義分について一元管理している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	知財本部では、法人名義分以外(他者、個人名義分等)の特許・出願情報も一元管理している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	TRセンターでは、TRセンターとして支援するシーズについての特許・出願情報を、法人名義分について一元管理している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	TRセンターでは、法人名義分以外(他者、個人名義分等)の特許・出願情報も一元管理している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	TRセンターでの情報管理には、特許管理専用のデータベースを使用している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	使用しているデータベース名：	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	管理データの出力フォーマットの見本を拡大運営委員会で提示可能である	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO

特許侵害調査体制	特許侵害調査に関しては、外部機関（弁理士事務所等）を利用している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	特許侵害調査に関しては、拠点内で調査する体制も整備されている	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	拠点内で調査する体制整備の必要性を感じている	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	必要性を感じているのに拠点内で調査できない場合、その理由は？	
	A) 人材不足	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	B) 特許調査の手順に不慣れなど、スキル不足	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	C) 有料データベースの利用が限られているなど、インフラ整備が不十分	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
知財関係予算	利用している特許調査用データベースについて記載してください	
	無料	日本： <input type="checkbox"/> 特許電子図書館・ <input type="checkbox"/> JSTPatM, PCT： <input type="checkbox"/> WIPO, 米国： <input type="checkbox"/> Patent Full-Text, 欧州： <input type="checkbox"/> esp@cenet, 韓国： <input type="checkbox"/> KIPRIS, 中国： <input type="checkbox"/> SIPO, カナダ： <input type="checkbox"/> CIPO, 各国： <input type="checkbox"/> Ultra Patent, 他（具体的に)
	日本	<input type="checkbox"/> パトリス/パトリスWeb, <input type="checkbox"/> NRIサイバーパテントデスク, <input type="checkbox"/> 他（具体的に)
	外国	<input type="checkbox"/> Delphion, <input type="checkbox"/> Questel・Orbit, <input type="checkbox"/> Dialog, <input type="checkbox"/> Derwent WPI, <input type="checkbox"/> STN, <input type="checkbox"/> MicroPatent, <input type="checkbox"/> Thomson Innovation, 統合データベース： <input type="checkbox"/> Integrity, <input type="checkbox"/> Thomson Pharma, 他（具体的に)
知財戦略会議 ²⁾	個人名義の特許の維持に対する金銭的支援体制を構築している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	個人名義の特許の侵害調査・特許マップ作成などに対する金銭的支援体制を構築している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	知財戦略会議 ²⁾ を開催している	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	²⁾ 知財戦略会議：特許の出願方針，特許侵害調査，維持放棄，ライセンス等，知財の戦略について議論される会議（知財の議論がメインでなくても，シーズの開発戦略に関する会議などで，知財の戦略についても検討される場合は，知財戦略会議の一つと位置づける）	
	特許出願からライセンスまで，TRセンターの知財専門家が，知財戦略会議での意思決定に関与する体制が構築されている	<input type="checkbox"/> YES・ <input type="checkbox"/> NO
	開催されている知財戦略会議に関して以下に記載下さい （※記入欄が足りない場合は，適宜追加してください）	
	会議名（1）：	
	開催頻度：	
	主なメンバー：	
	検討項目（検討時期） ³⁾ ：	
会議名（2）：		
開催頻度：		
主なメンバー：		
検討項目（検討時期） ³⁾ ：		
³⁾ 検討項目（検討時期）例：特許性判断について（出願から○ヶ月目），出願規模・維持放棄について（出願から○ヶ月目，△ヶ月目），周辺特許出願検討について（出願から○ヶ月目），侵害調査結果について（遅くとも臨床プロトコル作成までに），ライセンス検討について（出願から○ヶ月目）		
組織管理体制図	<ul style="list-style-type: none"> ● 知財管理体制図（知財管理について，法人としての管理体制とTRセンターの知財部門との関係を示す概略図を提出願います。） ● 知財管理業務フロー図（特許相談，出願手続，管理，活用における，研究者支援体制を示す業務フロー図を提出願います。） 	

実施機関における知財管理体制に関する調査票

＝拠点の自立的運営体制の構築に向けて＝

自立的運営体制の構築のためには、知財（管理）経営が重要だと思われます。

今後各拠点で知財（管理）経営の体制構築のための参考資料として、以下の項目にお答え下さい。

＝医学系（医歯薬看）職員が発明者に含まれている件数についてお答え下さい＝

質問項目			回答						
			2006 年度	2007 年度	2008 年度	2009 年度	2010 年度	2011 年度 見込み	
法人化後の発明届出の処理内訳について	発明届出数	A	大学の法人化（2006/4）以降に全学の知財部門に提出された発明届の件数 ^{*1)}	件	件	件	件	件	件
		A1	回答Aのうち、法人として承継し、法人名義（共願も含む）で特許出願した件数	件	件	件	件	件	件
		A2	回答Aのうち、承継せず個人に返却した件数	件	件	件	件	件	件
	維持件数	B	回答A1の法人名義での出願のうち、調査時点で継続して維持している件数 ^{*2)}	件	件	件	件	件	件
		B1	回答Bのうち、日本のみで維持している件数	件	件	件	件	件	件
		B2	回答B1のうち、実用化又はライセンスアウトされた件数	件	件	件	件	件	件
		B3	回答Bのうち、外国にも出願している件数 ^{*2)}	件	件	件	件	件	件
	譲渡・放棄件数	B4	回答B3のうち、実用化又はライセンスアウトされた件数	件	件	件	件	件	件
		C	回答A1のうち、大学として維持中でない ^{*3)} 件数	件	件	件	件	件	件
		C1	回答Cのうち、企業に譲渡した件数	件	件	件	件	件	件
		C2	回答C1のうち、対価を受領した件数	件	件	件	件	件	件
		C3	回答Cのうち、発明者に譲渡又は返却した件数	件	件	件	件	件	件
	C4	回答C3のうち、対価を受領した件数	件	件	件	件	件	件	
	C5	回答Cのうち、放棄・取下げ等により権利消滅した件数	件	件	件	件	件	件	
	^{*1)} 優先権の確保を主目的とした最初の出願を意図するもののみ（優先権を主張して、外国への出願（PCT出願等）を意図した発明届を除く）。 ^{*2)} 複数の国に出願を行なっている場合、同じ発明内容であれば、1件と数える。 ^{*3)} 企業に譲渡した、発明者に譲渡・返却した、放棄して権利消滅した、等。								
ロイヤリティ収入について	(1) 開発に成功し、個人名義の特許の特許譲渡・ライセンス契約が成立した場合に、法人が受け取る収入ロイヤリティ収入等についての規定は存在するか？							□YES・□NO	
	(1) の規定が存在する場合、その内容の概略は？ (回答：)								
	(2) 法人が受け取るロイヤリティ収入等のうち、TRセンターへの配分についての規定は存在するか？							□YES・□NO	
	(2) の規定が存在する場合、その配分の内容は？ (回答：)								
(3) 過去にロイヤリティ収入のあった案件についての実績（件数、ライセンス料率等）について提示下さい。 (回答：)									

以上

資料6-3

権利関係等詳細調査表

(拠点名: _____, シーズ番号TR _____)

(記入方法: 該当項目の□を■に変更(複数回答可)し, 必要に応じ()内にご記入下さい)

質問		回答
開発／販売の権利者	①本シーズの開発あるいは販売の権利者について	<input type="checkbox"/> 研究者自身 <input type="checkbox"/> 大学法人 <input type="checkbox"/> TRセンター <input type="checkbox"/> TLO (団体名: _____) <input type="checkbox"/> 企業 (企業名: _____) <input type="checkbox"/> その他 (具体的名称: _____)
	②権利者となった背景について	<input type="checkbox"/> 特許権あるいはその実施権を所有 <input type="checkbox"/> 技術・ノウハウを所有 <input type="checkbox"/> 資金 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に: _____)
開発／販売の実施者	①本シーズの開発あるいは販売の実施者について	<input type="checkbox"/> 研究者自身 <input type="checkbox"/> 大学法人 <input type="checkbox"/> TRセンター <input type="checkbox"/> TLO (団体 _____) <input type="checkbox"/> 企業 (企業 _____) <input type="checkbox"/> その他 (具体的名称: _____)
	②実施者となった背景について	<input type="checkbox"/> 特許権あるいはその実施権を所有 <input type="checkbox"/> 技術・ノウハウを所有 <input type="checkbox"/> 資金 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に: _____)
研究／開発の資金源	①当面必要とする資金の充足状況について	<input type="checkbox"/> 充足されている <input type="checkbox"/> 充足されていない
	②資金源について	<input type="checkbox"/> 研究費 (具体的に: _____) <input type="checkbox"/> 大学法人 <input type="checkbox"/> TRセンター <input type="checkbox"/> 企業 (企業名: _____) <input type="checkbox"/> 投資家 (具体名: _____) <input type="checkbox"/> 他 (具体的に: _____)
企業の役割・責任	①主たる関連企業が担う役割あるいは責任について	<input type="checkbox"/> 特許権の維持・管理 (企業名: _____) <input type="checkbox"/> 試験物等の製造・提供 (企業名: _____) <input type="checkbox"/> 治験の実施・承認申請 (企業名: _____) <input type="checkbox"/> 製品の製造・販売 (企業名: _____) <input type="checkbox"/> その他 (企業名: _____)
契約等の有効性; 適切性	①主たる企業との間で存在する契約について	<input type="checkbox"/> 秘密保持契約 <input type="checkbox"/> 共同研究契約 <input type="checkbox"/> Material Transfer Agreement (MTA) <input type="checkbox"/> その他 (具体的に: _____)
	②(成果) 研究成果の帰属について	<input type="checkbox"/> 存在しない (理由: _____) <input type="checkbox"/> 契約等に記載有 (具体的に: _____) <input type="checkbox"/> 記載無 (今後の対応について: _____)
	③(対価) 特許等の譲渡等に伴うロイヤリティ等の設定について*	<input type="checkbox"/> 契約等に記載有 (具体的に: _____) <input type="checkbox"/> 記載無 (今後の対応について: _____)
	④契約先企業の開発／販売に関する取組み度合いについて	<input type="checkbox"/> 主たる企業は、企業として正式に開発／販売に取り組んでいる <input type="checkbox"/> 正式に取り組んでいると考えられない その背景: <input type="checkbox"/> 企業として実質的に投資 (ヒト・モノ・カネ) している <input type="checkbox"/> 必要とする種々の情報を提供している <input type="checkbox"/> 特許の維持料を負担している <input type="checkbox"/> 他 (具体的に: _____)

他者特許権に対する侵害調査	① 抵触の危険性のある他者所有特許の有無について	<input type="checkbox"/> 調査済 <input type="checkbox"/> 未調査 (→④へ)
	② 調査結果について	<input type="checkbox"/> 差止めの危険性を懸念すべき特許・出願が存在する <input type="checkbox"/> 差止めの危険性は少ないと思われるが、ライセンス交渉が必要と判断される特許・出願が存在する <input type="checkbox"/> 特に問題となる特許・出願は存在しない <input type="checkbox"/> その他 (具体的に：)
	③ 今後の具体的なアクション予定について	<input type="checkbox"/> 共同研究の交渉を予定している <input type="checkbox"/> 実施権許諾等の交渉を予定している <input type="checkbox"/> 現時点では何も予定していない (理由：)
	④ 侵害調査が未実施の場合、その理由について	<input type="checkbox"/> 時期尚早 <input type="checkbox"/> 調査方法が分からない <input type="checkbox"/> 調査費用が不足 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に：) <input type="checkbox"/> 必要性を感じない (理由：)

*1) 特許が共同出願の場合、一方の当事者（企業）は相手方（大学）の許可無く、単独で発明を実施できる。また、第三者へのライセンスについては、相手方の許可を得る必要がある。これらより、大学が発明を実施しない、あるいは他者へのライセンスをしない場合には、大学の不実施に対する企業からの補償（不実施補償）の項目を契約で規定すべきであると考えられる。

資料6-4

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
先端医療振興財団 橋渡し研究支援拠点サポーター室

種別Aシリーズ管理状況一覧表

初版記載日：平成__年__月__日， 最終更新日：平成__年__月__日

施設名：_____ 記載者：(所属) _____ (氏名)

シリーズ 整理番号	R&Dプロジェクトのテーマ	プロジェクト 責任者	TRセンターと 研究者間の契約又は 覚書取交しの有無	補助金の使途	TRセンターの支援内容	想定される成果物
A-0	例) ○○○○○○○○○	○○ ○○	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	支援総額：○円 【内訳】 特許取得のための研究費：○円 特許出願費用：○円 特許侵害調査費用：○円	薬効試験 特許調査支援 侵害調査支援	研究成果報告書 特許出願明細書 侵害調査報告書
A-1			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
A-2			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
A-3			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
			<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			

(注) 適宜，行を追加してご記入下さい

第Ⅶ章 Reliability assurance of clinical trials: Principles of data science

臨床試験信頼性保証について

— データサイエンス原論 —

河野 健一

Kenichi Kono

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

データ管理部 総括 Director, Department of Data Management

臨床試験の信頼性は、適用される規制の遵守とデータの科学的な質の確保により保証される。データの収集、処理、解析の各段階において品質管理を適応し、信用できるものであることを客観的に検証し、結論の妥当性を示すことがデータサイエンスの前提である。臨床試験はヒトが対象であり、データには意図しないばらつきやエラーが存在する。思ったようなデータが得られず、不正が発生する可能性もある。研究者には、臨床試験の信頼性を確保する責務がある。

GCPは臨床試験の管理基準であり、ICH-GCPの遵守によりデータは公に保証される。ICH-GCPが示す品質管理・品質保証の適用により、データの正確性と完全性が保証される。ICH-GCPは、計画段階からのあらゆるプロセスについて保証をする方法、すなわちプロセス管理を求めている。適切なプロセスはデータの完全性を保証する。品質確保には、結果に大きな影響を与えるプロセスから標準化することが重要である。受入れ可能な品質レベルを設定し、エラーをモニタリングしてデータの品質を測定し、速やかな是正措置によりデータの品質保証を実践していくことが求められる。

電子システムの利用は、臨床試験の品質の確保と向上に必須である。ICH-GCPが求める要件により、データベースの真正性が確保される。要件を満たさない電子システムを用いることは、信頼性が保証されないどころか不正を誘引することになる。また、臨床試験においては、解析データベースが原データから再現できなければならない。原資料は臨床試験の完全性を示すものであり、記録作成の品質管理はデータサイエンスの重要なプロセスである。FDA及びEMAが求める、「ALCOA-CCEA」に基づくことが求められる。

臨床試験の信頼性確保のため、データ管理と統計解析は、研究者から独立した中立な者が行うべきである。高品質とは何かを理解し、リスクに基づく品質管理プロセスの導入により、臨床試験に関与する全ての者がそれぞれの責務を果たすとともに、協力することが重要である。

1. はじめに

臨床試験の成果は公共財である¹⁾。臨床試験は被験者の善意により成立するものであり、将来の社会に価値があることを確信して臨床試験への参加を同意する²⁾。研究者は成果を社会に還元しなければ、約束を守らないことになる。社会において価値があるのは信頼できる成果のみである。臨

床試験で得られたエビデンスの価値をより高めるため、臨床試験の信頼性を確保し保証することは研究者の責務である³⁾。

臨床試験の信頼性とは、真実をどのくらい正しく表現しているかであり、データの質と密接な関係がある⁴⁾。臨床科学の基礎はデータサイエンス (data science) であり、高品質のデータ、すなわち正確かつ不正がなく完全 (integrity) なデータは、臨床試験の結論の妥当性を支持する。価値の

ある結論は、品質の高いデータが得られている臨床試験からのみ導かれる。研究者は計画を立案し、計画に基づいて必要十分なデータの質を確保して実施し、得られたデータを正確に評価して結論を導き出さなければならない。

保証とは、信用できるものであることを、具体的な活動と記録により客観的に示すことである。臨床試験を実施した研究者のみが正しく行われていたと主張しても、保証したことにはならない。臨床試験の信頼性を保証するため、客観的なデータマネジメントと統計解析は独立した第三者による他はない⁵⁾。データマネジメントと統計解析が、研究者や実施医療機関からどの程度独立して実施されたかが、データの信頼性評価の指標となる⁶⁾。研究者自らが統計ソフトを用いて解析を行うことは、不適切な手法による解析エラーを導くことや、事後的に解析を追加して良い結果が見つかるまで解析を繰り返し、都合のよい良い結果だけを公表して不利な結果は公表しないという不公正につながる。

GCP (Good Clinical Practice) は臨床試験における被験者の保護とデータの信頼性を確保するための原理・原則に基づく管理基準である。ICH-GCP (ICH Guideline for Good Clinical Practice)⁷⁾の「序文」(introduction)には「被験者の安全及び福祉に影響を及ぼしうる他の臨床研究にも適用され得るものである。」「本基準を遵守することによって、臨床試験データが信頼できることが公に保証される。」とあり (Table 7-1)、臨床試験を行

う上での世界のルールである。本稿は臨床試験の信頼性保証について、ICH-GCPの指示するポイントを概説する。

2. GCPの原則

GCPで規定していることは、倫理性、科学性、信頼性の確保に集約され、臨床試験の質を保証する体制 (品質保証システム: quality assurance system) の履行と保持を求めている。ICH-GCPはGCPを、「臨床試験の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告に関する基準」と定義し、臨床試験に関わる者の役割と責任及び手順を具体的に示している。ICH-GCPの「原則」(The principles of ICH GCP)には、情報の記録・取り扱い・保存と、品質確保のためのシステムを運用することが明示されている (Table 7-2)。ICH-GCPの品質管理 (Quality Control: QC) と品質保証 (Quality Assurance: QA) が適用されてこそ、臨床試験の信頼性が確保できる。

ICH-GCPで用いられている「integrity」(完全性)は、「Keep it as it is.」(臨床試験をあるがままに保つ)あるいは「Make every effort to keep it as it is.」(臨床試験をあるがままに保つためにあらゆる努力をする)の意味である⁸⁾。完全性には、データが正確に誤りなく記録され、データベース、解析結果及び報告書など、媒体が変わっても情報が正しく伝えられ、全てのデータの再構築が可能なが含まれている。ICH-GCPのQC及びQAに

Table 7-1 ICH-GCP 序文

ICH Guideline for Good Clinical Practice Introduction

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.

...

The principles established in this guideline may also be applied to other clinical investigations that may have an impact on the safety and well-being of human subjects.

Table 7-2 ICH-GCPの原則

<p>The Principles of ICH GCP</p> <p>2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification. 臨床試験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。</p> <p>2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented. 臨床試験のあらゆる局面の質を確保するための手順を示したシステムが、運用されなければならない。</p>

よる品質マネジメント (quality management) を遵守することにより、データの正確性と完全性が保証され、臨床試験による論証が支持される。データに基づく論理的な科学的方法における論証、すなわちデータサイエンスに品質マネジメントは不可欠である。

臨床試験データの品質マネジメントにおいて、臨床試験は人間が計画し、人間を対象とし、人間が実施するものであることを理解しておくことが重要である⁴⁾。意図しないばらつきや誤り (エラー) が混入する可能性があり、善意であれ、悪意であれ起こり得る不正 (捏造、改ざん) に対する予防策を講じなければならない。研究者は、データの完全性 (data integrity)、つまり不正行為がない

ことを保証しなければならない。データの完全性と鍵となる要素について、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) の定義を Table 7-3 に示す。問題の発生を予防し、問題が発生しても早期に検出して速やかに対処する方法を考えることで、結論には影響しないようにできる。計画からデータの発生、データの収集、データの処理のあらゆるプロセスについて適切にマネジメント (プロセス管理) し、信頼性を保証することが必要である⁸⁾。

データが客観的に保証され、正確でなければ科学にはならない。科学的根拠がない計画で被験者の安全が確保できるはずがない。科学的でなければ倫理的でなく、科学的でなければ信頼できない。

Table 7-3 CDISC データ完全性

<p>Data Integrity (CDISC Clinical Research Glossary, Version 7.0)</p> <p>A dimension of data contributing to trustworthiness and pertaining to the systems and processes for data capture, correction, maintenance, transmission, and retention. Key elements of data integrity include security, privacy, access controls, a continuous pedigree from capture to archive, stability (of values, of attribution), protection against loss or destruction, ease of review by users responsible for data quality, proper operation and validation of systems, training of users.</p> <p>信頼性に寄与し、データの収集、修正、保守、転送及び保持のためのシステム及びプロセスに関係する、データの性質。データ完全性の鍵となる要素としては、セキュリティ、プライバシー、アクセス制御、収集から保存までの連続的な過程、安定性 (値及び属性の)、損失または破壊に対する防衛、データ品質の責任者によるレビューの容易さ、適正な操作とシステムの妥当性確認、ユーザーの訓練などが挙げられる。</p> <p>[和訳] 臨床研究情報センター http://www.tri-kobe.org/cdisc/glossary/index.html</p>

科学的に適切に実施された成績に基づくことで臨床試験の信頼性は保証される。臨床試験の質の保証はデータサイエンスであり、科学的論理が認められなければ信頼できないのは自明の理である。研究者は科学者として科学の基本を忠実に実践しなければならない。

3. データの品質マネジメント

データの品質に対する責任は、品質管理を担うモニタリング、データマネジメントや、品質保証をする監査の担当者だけの責務ではなく、臨床試験に関与するすべての者が負っている⁸⁾。臨床試験データの品質マネジメントは、実施計画書の作成から、データの収集、報告、処理、解析及び記録の保存までの全プロセスで要求される。データが臨床試験の目的に合わせて適切に収集され、臨床試験を通じて得られた情報を正しく反映し、評価に値することを保証することが必要である⁹⁾。研究者、各種委員会や事務局、実施医療機関を含め、それぞれの役割でデータの品質が臨床試験の解析のために妥当であることを保証しなければならない。

ICH-GCPでは、5.1「品質保証及び品質管理」においてデータ取り扱いの各段階での品質管理を求めている (Table 7-4)。臨床試験データは、プロセスとしての保証をする方法 (プロセス管理)、すなわちバリデーション (validation) が求められている⁹⁾。バリデーションとは、手順を定義し、その通りに実施したことを証明することにより、得られた結果が正しいとすることである。バリデーションされたプロセスに則って作業した場

合、新たなデータに対しても保証することができ、再現性があるといえることになる。バリデーションはデータサイエンスの要件である。

プロセス管理では、データ発生からデータ解析に至る各プロセスとプロセス間の相互作用を管理にする「プロセスアプローチ」の考え方が必要である。プロセスアプローチは、品質マネジメントシステムの国際規格ISO9001の原則の1つで、「プロセス及び責任の明確化」「判断基準及び方法の明確化」「測定と処置」が求められている (Table 7-5)¹⁰⁾。データの信頼性確保とは、臨床試験の全プロセスで必要なレベルのデータの品質を維持し、正確に処理されるように管理し、あらかじめ決められた許容基準を満たさない場合は適切な是正処置をすることである⁸⁾。

Society for Clinical Data Management (SCDM) が発行している Good Clinical Data Management Practices (GCDMP)¹¹⁾ では、臨床試験データの「最小限の基準」を「データが完全 (complete) で、信頼性があり、適切なプロセスであること、すなわち、データの完全性 (integrity) を保証する。」としている。信頼性を得るために重要なことは、品質基準と実施基準の遵守である。高品質のデータとは、エラーのないデータから導き出した場合と同じ結論と解釈が得られるデータと定義される。データの転記、転送、処理される各段階で、そのプロセスに関連するエラーは潜んでいる。エラーの原因を理解し、エラーをモニタリングしてデータの品質を測定し、臨床試験で導かれる結果に与えるインパクトを評価しなければならない。

データの品質確保のためには、データ収集とデータ処理の段階を可能な限り少なく単純化し、

Table 7-4 ICH-GCP 品質保証及び品質管理

<p>Quality Assurance and Quality Control</p> <p>5.1.3 Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.</p> <p>臨床試験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取り扱いの各段階に品質管理を適用するものとする。</p>

Table 7-5 ISO9001:2008 品質マネジメントシステム－要求事項

<p>Quality management systems – Requirements</p> <p>4.1 一般要求事項</p> <p>a) 品質マネジメントシステムに必要なプロセス及びそれらの組織への適用を明確にする。</p> <p>b) これらのプロセスの順序及び相互関係を明確にする。</p> <p>c) これらのプロセスの運用及び管理のいずれもが効果的であることを確実にするために必要な判断基準及び方法を明確にする。</p> <p>d) これらのプロセスの運用及び監視を支援するために必要な資源及び情報を利用できることを確実にする。</p> <p>e) これらのプロセスを監視し、適用可能な場合には測定し、分析する。</p> <p>f) これらのプロセスについて、計画どおりの結果を得るため、かつ、継続的改善を達成するために必要な処置をとる。</p>

エラーの発生機会を除くこと、データ収集や処理作業を効率化し、手渡しや転送の回数を制限することである⁸⁾。研究者は試験結果を解釈するために必須なデータのみを収集することが品質確保に重要であることを認識しなければならない。また、結果に大きな影響を与えるプロセスから標準化することが重要である。標準化は、エラーを減らし、効率性を高くして合理化を図るとともに、イノベーションへとつながるデータサイエンスの基本である。臨床試験においては、データ標準である CDISC 標準 (CDISC standards) を利用して適切なデータを収集することが正しい科学である²⁾。標準の利用により完全性を確保しデータの品質は向上する¹²⁾。

GCDMP の「データの品質の測定」(measuring data quality) に、臨床試験の実施計画書の作成からデータ収集、報告、処理、解析の全プロセスにおける主なエラーの原因 (common sources of error) と、それらを発見する方法 (primary detection methods) がまとめられている。発見方法として、データバリデーション (data validation)、原資料との照合 (SDV: Source Data Verification)、プログラムデータチェック (programmatic data checks)、集積データの集計 (aggregate statistics)、CRF (Case Report Form) とデータベースとの検査 (CRF-to-database inspection) が示されている。

また GCDMP では、実施医療機関間を比較する

ための基準を定義し、実施医療機関ごとに収集したデータ全体を監視し、他と顕著に異なるデータを含む実施医療機関を特定して適切な是正措置をとることが必要としている。さらに、原資料から解析に至るまでにデータ処理が数多く発生する場合、臨床試験の結果と原資料とを直接比較することが推奨されている。特に、不正の検出は特別なプログラミングや集積データが必要となり発見は難しく、データの完全性を確保するためには SDV が必要となる。

データのエラーはできる限り最小限でなければならない。しかし、可能性のあるエラーすべてを点検すること、全データの SDV、全データのデータレビューは必要ない。発見されないエラーは常に存在する。受入れ可能なデータ品質レベルを設定し、データの品質を測定する方法を活用してデータの品質保証を実践していくことが求められている。

IT 技術の発達に伴い迅速なデータ集積が可能となり、データサイエンスの進歩により、試験実施中にデータの評価をする「データモニタリング」の必要性が重視されている¹³⁾。データモニタリング委員会 (DMC: Data Monitoring Committee) にはその役割において、「臨床試験の完全性の保証」が定められている。DMC は、安全性モニタリング及び有効性評価に加え、臨床試験の質を確保するため、被験者の登録状況、対象被験者の妥当性、

脱落例の発現状況及び実施計画書の遵守状況に関わるデータを定期的にモニタリングすることが含まれている。臨床試験の質の確保にデータの品質マネジメントは重要な要素である。

4. 電子システムの信頼性確保

臨床試験の電子化は臨床試験の品質の向上、すなわち、標準化やエラーが入り込まない仕組み作りを提供するものである¹⁴⁾。データを確実に収集し、保管及び利用(検索)するためには、標準化と電子システムが必須である²⁾。臨床試験データは、電子的な収集(EDC: Electronic Data Capture)システムの利用により、医療機関で収集したデータが直接データベースに記録され、同時にデータチェックが可能となる。実施計画書にしたがって観察・検査が実施されていることを随時確認し、適時の疑義照会が可能となる。データの品質マネ

ジメントにおいて、品質を逐次モニターし、問題を早期に発見し、問題が見つかったらプロセスを改善していくプロセス管理にEDCは適している¹⁴⁾。

しかしながら、電子記録は紙の記録に比べてデータ改ざんが容易であり、またそれを発見することが難しい。データ改ざんが効率的かつ大規模になるおそれがあることが懸念され、電子システムに特化した管理手順が必須である。ICH-GCPでは、データの取り扱いに関連して電子システムの要件として、「バリデーション」、「監査証跡」、「セキュリティ」、「バックアップ」を定めている(Table 7-6)。これらの事項はER/ES (Electronic Records and Electronic Signature) 指針¹⁵⁾の「真正性」の要件をカバーし、ICH-GCPを遵守することにより、正確性、完全性に加えデータの真正性が保証される。電子システムでは、真正性の要件を満たし、作成、変更、削除の責任の所在が明

Table 7-6 ICH-GCP データの取り扱い

<p>Data Handling</p> <p>5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation). (b) Maintains SOPs for using these systems. (c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail). (d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data. (e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes. (f) Maintain adequate backup of the data. <p>電子データ処理システム及び/または遠隔操作電子データシステムを用いる場合、スポンサーは、</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 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スポンサーの要件を満たしていることを保証し、文書化する(すなわちバリデーション)。 (b) これらのシステムを使用するための標準業務手順書を整備する。 (c) システムが、入力済みデータを消去せずに修正することが可能であり、また、修正の記録を文書で残すことが可能である(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)。 (d) 許可なくデータにアクセスすることを防止するセキュリティ・システムを整備する。 (e) データの修正を行うことを許可された者の名簿を整備する。 (f) データの適切なバックアップを行う。
--

確であることが重要である。真正性が確保されているとは、完全、正確であり、かつ信頼できることである。

電子システムのバリデーションについて、ICH E9「Statistical principles for clinical trials」(臨床試験のための統計的原則)¹⁶⁾の、5.8「Integrity of data and computer software validity」(データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性)において、「解析結果の信憑性はソフトウェアの質及び妥当性に依存する」とある(Table 7-7)。データサイエンスにおいて電子システムは最適なツールであるが、適切なバリデーションが

されていない電子システムを用いることは信頼性が保証されないどころか、不正を誘引して臨床試験・科学に対する信用を失墜させる可能性があるため、絶対にすべきでない。

また、FDAはGuidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations (CSUCI)¹⁷⁾で、監査証跡により臨床試験の実施状況やデータ収集の詳細が再構成でき、データ品質や完全性の検証が可能となると示している(Table 7-8)。つまり、監査証跡により完全性の証明が可能となる。

真正性は、データが間違いなく本人によって作

Table 7-7 ICH E9 臨床試験のための統計的原則

<p>Statistical Principles for Clinical Trials</p> <p>5.8 Integrity of Data and Computer Software Validity The credibility of the numerical results of the analysis depends on the quality and validity of the methods and software (both internally and externally written) used both for data management (data entry, storage, verification, correction and retrieval) and also for processing the data statistically. Data management activities should therefore be based on thorough and effective standard operating procedures. The computer software used for data management and statistical analysis should be reliable, and documentation of appropriate software testing procedures should be available.</p> <p>5.8 データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性 数値で表された解析結果の信憑性は、データマネジメント(データ入力、保存、確認、訂正及び復元)及びデータの統計処理の両方に用いられる方法とソフトウェア(自作、外注、市販)の質及び妥当性に依存するものである。したがって、データマネジメントは綿密で効果的な標準業務手順書に基づいて行うべきである。データマネジメント及び統計解析に用いるコンピュータソフトウェアは信頼できるものを使用すべきであり、ソフトウェアの適切な検証手順を資料として用意すべきである。 [日本語] 医薬審第1047号「臨床試験のための統計的原則」について 平成10年11月30日 厚生省医薬安全局審査管理課長</p>
--

Table 7-8 CSUCI 監査証跡

<p>Audit Trails</p> <p>The use of audit trails or other security measures helps to ensure that only authorized additions, deletions, or alterations of information in the electronic record have occurred and allows a means to reconstruct significant details about study conduct and source data collection necessary to verify the quality and integrity of data.</p> <p>監査証跡または他のセキュリティ対策を行うことによって、電子記録において許可された情報の追加・削除または変更のみが行われたことを立証する手助けとなり、データの品質と完全性についての検証に必須である臨床試験の実施、及び原データ収集に関する重要な詳細事項を再現する方法の実現が可能となる。</p>
--

成されたものであることを証明する「本人認証」と、そのデータがいつ作成されたもので、しかもその後故意または過失による改変がなされていないことを保証する「非改ざん証明」の2つからなる。現行のEDCにおいて本人認証はIDとパスワードによる組合せが中心である。IDとパスワードの発行、交付及び管理が適切に運用されていないと、データの真正性が確保されなく、安易な代替行為は大きな問題となる¹⁴⁾。CSUCIでは、「個人のアカウントを持つこと」「他者とこれらを共有すべきでない」を求めている (Table 7-9)。

不正アクセスの制御・監視やプログラムの実行などのセキュリティは必須であるものの、どんな優れた機能を備えた電子システムを導入しても、運用が不適切であっては意味がない。組織として

セキュリティ対策の基本方針である、「セキュリティポリシー」を規定し、それに基づいて運用することが求められる。特に、電子システムを利用するユーザーへの教育が最も重要である¹⁴⁾。

5. 原資料マネジメント

データの質の確保とは、定義された項目について、適正に観察・測定し、その結果を正確にデータベースに入力して解析に用いることである³⁾。データの起源は被験者の主訴、診察所見、種々の検査値などである。それらのデータが「原データ (source data)」であり、ICH-GCPで「臨床試験の再現と評価に必要なもの」と定義される (Table 7-10)。原データが記録されたものが「原資料

Table 7-9 CSUCI 限定されたコンピュータ接続

<p>Limited Access</p> <p>We recommend that each user of the system have an individual account. The user should log into that account at the beginning of a data entry session, input information (including changes) on the electronic record, and log out at the completion of data entry session.</p> <p>当局は、システムの各ユーザーは個人のアカウントを持つことを推奨する。ユーザーは、データ入力活動の最初の段階でそのアカウントにログインし、電子記録に情報（変更を含む）を入力し、データ入力作業の完了時点でログアウトすべきである。</p> <p>Individuals should work only under their own password or other access key and not share these with others.</p> <p>個人は、自身のパスワードまたは他のアクセス・キーの下でのみ作業し、他者とこれらを共有すべきでない。</p>
--

Table 7-10 ICH-GCP原データ・原資料

<p>1.51 Source Data 原データ</p> <p>All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial.</p> <p>臨床試験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録またはその保証付き複写に記録されているあらゆる情報で、臨床試験の再現と評価に必要なもの。</p> <p>8.3.13 Source Documents 原資料</p> <p>To document the existence of the subject and substantiate integrity of trial data collected.</p> <p>被験者の実在及び収集された臨床試験データの完全性を示す。</p>

(source documents)」であり、ICH-GCPで原資料は「臨床試験データの完全性 (integrity) を示すもの」とある (Table 7-10)。

臨床試験においては、解析データベースが原資料から再現できることを保証することが科学としての必要条件となる。再現できなければ科学ではなく、原データと解析に用いるデータが完全に一致してこそ結論が信頼できる。原データから最終解析結果を再現できるよう、データ処理について十分な情報を記録することが必要である⁸⁾。データ変更があった場合は、その経緯を全て追跡できるようにすること (トレーサビリティ) で、誤りや不正があった場合でも、影響を低減することができる。

臨床試験の信頼性を保証するには、原データを記録する原資料から品質マネジメントを行うことが求められる。FDAはCSUCIで原資料の品質として5つの基本要素を求めている。それらの頭文字をとって一般的に「ALCOA原則」と呼ばれている (Table 7-11)。これはデータサイエンスをサイエンスたらしめる不可欠の要素である。

EMAはReflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials¹⁸⁾において、ALCOAにComplete, Consistent, Enduring, Available when neededの4つを加えた「ALCOA-CCEA」を求めている (Table 7-12)。

6. 臨床試験の品質マネジメント

ISO9001において品質 (quality) は「本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度」、品質マネジメントは「品質に関して組織を指揮し、管理するための調整された活動」と定義される¹⁰⁾。品質管理は「品質要求事項を満たすことに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」、品質保証は「品質要求事項が満たされるという確信を与えることに焦点を合わせた品質マネジメントの一部」の活動であり、「品質要求事項を満たすように品質管理を実施し、独立した者が品質要求事項を満たしているかを確認し品質保証をする」となる。

ICH-GCPでは、品質管理 (QC) を「要件を充

Table 7-11 CSUCI 原資料のデータ品質

Such electronic source data and source documentation must meet the same fundamental elements of data quality (e.g., attributable, legible, contemporaneous, original, and accurate) that are expected of paper records and must comply with all applicable statutory and regulatory requirements.

このような電子的原データ及び原資料は、データ品質 (例えば、帰属性・見読性・同時性・原本性・正確性) に関して、紙記録に期待されているものと同等の基本的な要件を満たす必要があり、すべての適切な法令及び規制の要求事項に従う必要がある。

Table 7-12 ALCOA-CCEA

Attributable (帰属性) : 帰属/責任の所在が明確である。

Legible (判読性) : 判読/理解できる。

Contemporaneous (同時性) : 同時である。

Original (原本性) : 原本である。

Accurate (正確性) : 正確である。

Complete (完全性) : 完結している。

Consistent (一貫性) : 矛盾がない。

Enduring (耐久性, 普遍性) : 永続的である。

Available when needed (要時利用可能) : 必要時に取り出せる。

足していることを検証するために品質保証システムの一環として行われる実務的な手法及び活動」、品質保証 (QA) を「GCP 及び規制要件を遵守していることを保証するために設定された計画的かつ体系的な全活動」と定義している (Table 7-13)。モニタリングは品質管理、監査は品質保証の代表的な活動である (Table 7-14)。モニタリング・監査体制を有していない臨床試験は、品質と信頼性が確保されているとは言えない。また、モニターは当該臨床試験に従事していない第三者を指定するべきであり、研究者とは独立して品質管理を行うことで保証をしている。いわんやデータの品質管理を担うデータマネジメントは独立したデータ

センターで行い、統計解析は専門性を有する独立し中立な生物統計家が行うべきである⁵⁾。

品質マネジメントを実施するためには、組織、手順及びリソースが必要である。臨床試験の品質を確保するため、データセンターには Table 7-15 の要件が必要である⁹⁾。組織の品質方針 (QMS policy) は最も上位に位置付けられ、品質についての組織の全体的な意図と方向性を伝える文書化されたものである。組織は要求事項を達成する方法を記載した「手順書」に従うことを保証し、手順書にはデータ品質をどう保証するかを詳細に記載する。品質マネジメントシステムを構築する標準業務手順書 (SOP: Standard Operating Proce-

Table 7-13 ICH-GCP 品質管理・品質保証

<p>1.46 Quality Assurance (QA) 品質保証 All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s). 臨床試験の実施、データ作成、文書化 (記録化) 及び報告が、GCP 及び適用される規制要件を遵守していることを保証するために設定された、計画的かつ体系的な全活動。</p> <p>1.47 Quality Control (QC) 品質管理 The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled. 臨床試験関連の活動の質に求められる要件を充足していることを検証するために、臨床試験の品質保証システム (Quality Assurance System) の一環として行われる実務的な手法及び活動。</p>

Table 7-14 ICH-GCP モニタリング・監査

<p>1.6 Audit 監査 A systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data were recorded, analyzed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s). 評価の対象となった臨床試験に係わる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、実施計画書、スポンサーの標準業務手順書、GCP 及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため臨床試験に係わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。</p> <p>1.38 Monitoring モニタリング The act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, Standard Operating Procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirement(s). 臨床試験の進行状況を調査し、臨床試験が実施計画書、標準業務手順書 (SOP)、GCP 及び適用される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを保証する行為。</p>

Table 7-15 臨床試験データセンターの要件

1. 品質方針が示され、品質マネジメントシステム（品質保証体系）が構築されている。
2. 標準業務手順書（SOP）が整備されている。
3. スタッフの責務が明文化され、教育が行われている。
4. バリデーションされたシステムを使用している。
5. セキュリティ対策をし、保証されたユーザーだけが適正なデータのみアクセスできる。
6. データの履歴（監査証跡）が管理されている。
7. システムの開発・運用に関する文書が作成され、保管されている。
8. ユーザーに対してセキュリティに関する啓発をしている。
9. 外部の調査（査察）に対して十分な資料を提示または作成することができる。
10. 記録が保存されている。
11. 経済的な基盤がある。

ture) として、教育訓練 (education and training), CAPA (Corrective Action and Preventive Action: 是正措置と予防措置) 管理, 文書保管 (records archiving) 及び SOP 作成 (SOP on SOP) が必要である。

ただし、臨床試験により品質管理レベルは異なり、臨床試験の目的、デザイン、規模及び適用される規制により対応すべきである。リスクベースド・アプローチ (risk based approach) による、リスクに基づく品質管理 (risk based quality management), モニタリング (risk based monitoring), 監査 (risk driven audit) の導入が推奨されている^{19~21)}。リスクに基づく品質管理とは、リスクの特定と評価, リスクコントロール, リスクコミュニケーション, レビューからなる一連のプロセスを管理することである。その導入に際しては、優先事項や潜在的なリスクを特定することが重要である。リスクの評価はデータマネジメントと統計解析によるデータサイエンスの実践であり、臨床試験の質の保証のキーとなる。

事後の品質管理で品質は向上しない²²⁾。リスク (信頼性に影響する要因) に応じて事前に手順を策定し、問題があった場合の早期発見及び早期是正措置が重要である。「結果良ければ問題なし。」ではなく、「プロセス毎に品質管理を行い、その積み重ねが品質確保である。」の考え方である²³⁾。品質はプロセスにより作りこむ。高品質とは何かを理解し、医療機関、モニター、データマネジメ

ントがそれぞれの責務を果たすとともに、協力して問題点を解決していくことが重要である。

7. おわりに

臨床試験データは医療行為として収集され、その記録は一般診療と同じ資料 (診療録, 検査報告書等) に記録される。医療の質を確保するため、一般診療においても記録は ALCOA-CCEA と同様な要件が要求され、医療活動が信頼できるものとなる。データ発生源において正確かつ完全なデータを収集するため、臨床試験データを収集し記録するプロセスを ALCOA-CCEA に基づき管理することで、データの信頼性を確保することができる。記録 (原資料) の作成と保存, データのトレーサビリティの保証は研究者の最低限のマナーである²²⁾。

しかしながら現実として、特定の利害関係者が事実を歪めてしまうことが起こりうる。不正に至らないまでも、行為や観察が歪められてしまうバイアスの問題については本稿では十分に考察していない。研究者は科学的な客観性のあるデータを得よう、意識的に公正に努めなければならない。仮説が臨床試験によって裏付けられなければ、そのことを事実として受け入れることが研究者としてあるべき基本である²⁴⁾。仮説が否定された場合には、そこからまた新しい信頼できるエビデンスが生まれる。仮説に合わせてデータを見せかけ加

工し、ましてや改ざんする不正は研究者としての行動原理に反する行為である。

DNA二重らせん構造の発見で有名なノーベル賞受賞者であるWatsonの人種差別発言に対し、*Nature*誌のEditorialは「Scientists explore the world as it is, rather than as they would like it to be.」(科学者は自然をあるがままに探求するのであって、そうあって欲しい様にするのではない)²⁵⁾と厳しく批判した。研究者に問われるのは、「何がしたい」という個人の興味ではなく、何のために、何ができるか、そして何をなすべきかという使命の自覚と、目標とする社会の利益である²⁶⁾。

参考文献・注

- 1) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報 — 登録公開の三極比較と改革への提言 —. 臨床評価. 2005 ; 32(1) : 45-64.
- 2) Frank W. Rockhold, Simon Bishop. 標準の価値を引き出す: 医薬品の研究戦略におけるCDISCの役割. 臨床評価. 2012 ; 40(1) : 91-6.
- 3) 日本学術会議 科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床試験制度検討分科会. 提言 我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策. 平成26年3月27日.
- 4) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会統計・DM部会. 臨床試験データの品質管理. 東京: 医薬出版センター; 2009.
- 5) 永井洋士, 鍵村達夫, 菊池 隆, 黒中香織, 小川貴子, 福島雅典. わが国アカデミア発臨床試験の国際的な信用回復の条件. 臨床評価. 2014 ; 41(3) : 559-74.
- 6) 新美三由紀, 青谷恵利子, 小原 泉, 齋藤裕子. ナースのための臨床試験入門. 東京: 医学書院; 2010.
- 7) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) ; 1996 Jun 10 [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> [和訳: ICH医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン. 臨床評価. 1996 ; 24 Suppl X : 1-64.] なお, 本稿では, 研究者主導の臨床試験に適用するため, 「治験」を「臨床試験」, 「治

験依頼者」を「スポンサー」とした。

- 8) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会. Good Clinical Data Management Practices 日本語版. 東京: 医薬出版センター; 2010.
- 9) 大橋靖雄, 辻井 敦. 臨床試験データマネジメンターデータ管理の役割と重要性 —. 東京: 医学書院; 2004.
- 10) 日本工業規格. JIS Q9001品質マネジメントシステム—要求事項. 2008.
- 11) Society for Clinical Data Management. Good Clinical Data Management Practices. Brussels ; 2011.
- 12) Andrea Vadakin, Rebecca D. Kush. CDISC標準とイノベーション. 臨床評価. 2012 ; 40 Suppl XXXI : 217-28.
- 13) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. データモニタリング委員会のガイドラインについて. 平成25年4月4日 薬食審査発0404第1号.
- 14) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM部会. 臨床試験の電子化とデータマネージャーの役割 — EDCの運用の現状とデータマネージャーの将来 —. 東京: 医薬出版センター; 2010.
- 15) 厚生労働省医薬食品局長. 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について. 平成17年4月1日 薬食発第0401022号.
- 16) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9 ; 1998 Feb 5 [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> [厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について. 平成10年11月30日 医薬審第1047号.]
- 17) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Office of the Commissioner (OC). Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations. 2007 May [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf> [和訳: 西川昭子, 山本景一, 訳, 福島雅典, 監訳. 産業界のためのガイダンス 臨床研究で使用されるコンピュータ・システム. 臨床評価. 2007 ; 35(1) : 91-103.]
- 18) European Medicines Agency (EMA) GCP Inspectors Working Group. Reflection paper on expectations

- for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials. 2010 Jun 9 [cited 2014 Jul 14]. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf
- 19) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Global Science Forum. Facilitating international cooperation in non-commercial clinical trials. 2011 Oct [cited 2014 Jul 14]. Available from : <http://www.oecd.org/science/sci-tech/49344626.pdf>
- 20) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について. 平成25年7月1日 事務連絡.
- 21) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会. モニタリングの効率化に関する提言—治験手続の電子化, リモートSDV, Risk based monitoring—. 2013年4月 [cited 2014 Jul 14]. Available from : http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/monitoring_02.html
- 22) 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策. 国立大学附属病院院長会議 常置委員長 臨床研究推進会議会長. 平成25年9月19日.
- 23) 吉本 正, 高橋伊久麻, 野村 寿. 臨床試験の質向上を目指した Clinical Data Management. 東京 : 技術情報協会 ; 2002.
- 24) 中野重行. わが国における医薬品の市販後臨床試験のあり方を考える : ディオバン (一般名バルサルタン) 論文不正問題から学ぶ教訓と提言. 臨床評価. 2014 ; 41 (4) : 699-714.
- 25) Watson's folly : Debate about sensitive scientific issues needs to be forthright but not crass [editorial]. *Nature*. 2007 ; 449 : 948.
- 26) 福島雅典. アカデミアにおけるレギュラトリーサイエンス—何を教えねばならないか. *Clinical Research Professionals*. 2012 ; 28 : 20-6.

* * *

第Ⅷ章

The audit procedure for clinical research manuscripts:
From our experience of reevaluation for Valsartan clinical trails

臨床研究における第三者による投稿前の論文監査

— 臨床研究データ操作事件における信頼性保証調査の経験から —

中谷 英仁^{1,2}

Eiji Nakatani

鍵村 達夫²

Tatsuo Kagimura

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 メディサイエンス部 Department of MediScience

2 統計解析部 Director, Department of Statistical Analysis

臨床研究データ操作事件により、本邦の臨床研究は信頼を失う結果となった。この事件を受けて学会や団体から不正防止のための提言がまとめられてきているが、直ちに有効で具体的な対策が提唱されているとは限らない。そこで、臨床研究情報センター（TRI、先端医療振興財団内）で実施した京都府立医科大学、名古屋大学、千葉大学へのvalsartanの大規模臨床研究の論文の信頼性調査の経験を元に、第三者による臨床研究の投稿前の論文の信頼性を確保するための有効な監査手順を提案したい。TRIでは、大学から当該調査を委託され、プロトコルやデータから論文が作成されるまでの過程を細部にわたり調査し、論文の信頼性について調査報告書を大学に提出している。その際、論文と共に、キーとなる4つの資料、プロトコル、解析データセット、入力データセット、カルテを相互に比較することにより、その差異を明らかにし、それが保存されたイベント評価委員会議事録、解析計画書などの資料から合理的に説明できるかによって、どこでデータの操作が行われたかを判断できる手法を構築した。この論文監査は、十分な研究体制が構築できないまま実施されている臨床研究においても、論文の信頼性を確保する手段として有効である。

1. はじめに

臨床研究データ操作事件は、京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学、滋賀医科大学、名古屋大学、千葉大学の5大学の医師が行ったvalsartan (Diovan[®]) についての臨床研究でノバルティスファーマ株式会社の元社員が統計解析に関与しており、一部の論文が不正行為に係わったとして薬事法違反の容疑で起訴され、その後同社も併せ追起訴された事件である。名古屋大のみは「データの不適切な取り扱いなし」と中間報告があった¹⁾が、京都府立医大、東京慈恵会医大、滋賀医大、千葉大での調査の結果、(疑惑も含め) データの

不適切な取り扱いがあったとして論文が撤回もしくは撤回勧告された^{2~8)}。これらのうち京都府立医大と東京慈恵会医大の論文では、「対照群（非ARB）と比べてvalsartan群に脳卒中や狭心症の予防効果があった」と事実とは異なる内容が公表され、ノバルティス社はこれらの論文を宣伝販売に利用していた。この一連の臨床研究の不正疑惑はメディアに大きく取り上げられ、多くの人が服用する高血圧治療薬に関する事柄であったこともあり、大きな社会問題となった。このことは海外のメディアにも報告され^{9, 10)}、日本の臨床研究は、国内外を問わず、信頼を失う結果となった。

上記の事件を受けて多くの学会や団体などから、臨床研究に係る体制整備、COIマネジメント、

教育等について提言が出されている^{11~15)}。しかしながら、実施中の臨床研究の信頼性の確保のための実際的な対策の提案は少ない。我が国の科学の現状を鑑みるにつけ、早急にデータサイエンスの科学リテラシーを確定・普及すると共に、速やかに臨床研究の信頼を回復するために、今後研究を実施するための臨床研究の体制整備等は元より、直ちに現在実施中の臨床研究の信頼性を確保するための措置が必要である。そこで、我々はvalsartanの臨床研究データ操作事件にかかる調査を実施した経験を基に、第三者による臨床研究の投稿前の論文の信頼性を確保するための有効な監査手順を提案したい。

2. 論文監査に必要な情報・資料とその関係

論文監査とは、論文と臨床研究の資料（プロトコル、カルテ、入力データセット、解析データセット、委員会の資料、会議の議事録、等の各種の臨床研究の資料）を比較し、それらの間のくい違い（差異）が説明できるかについて体系的かつ独立に行う調査であると定義する。GCP省令に掲げる臨床試験における監査（臨床試験により収集された資料の信頼性を確保するため、当該臨床

試験が適用となる規範及び研究計画書に従って行われているかどうかについて体系的かつ独立に行う調査)¹⁶⁾とは異なり、論文の主張の妥当性を評価することに主眼を置いている。

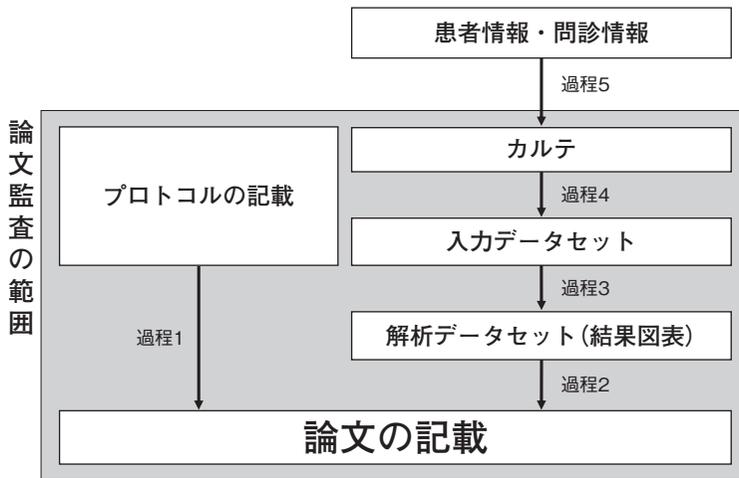
まず、論文監査に必要な情報・資料として、研究の実施は元より、論文作成に必ず必要であったかつ比較可能な情報（データ）である、プロトコル、カルテ、入力データセット、解析データセットの4つを基本的原資料とする（Table 8-1）。これは、次のような論文作成プロセスをたどることが多いからである。「プロトコル」に基づいて観察・介入が行われ、その診療記録が「カルテ」に保存される。その後、その「カルテ」から「入力データセット」が作成される。この「入力データセット」からデータの採否情報・合成変数の追加、欠測値の処理などの事前処理を施した「解析データセット」が作成される（「入力データセット」から直ちに統計解析が行われる場合もある）。この「解析データセット」に基づいて統計解析が行われ、論文に用いられる図表・結果が作成される。

これら4つの基本的原資料の関係を図示するとFig. 8-1となり、プロトコルから論文記載を過程1、解析データセットから論文記載を過程2、入力データセットから解析データセットを過程3、カルテから入力データセットを過程4、患者情報・

Table 8-1 保存すべき資料

資料大別	保存すべき資料
基本的原資料	<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコル ● 解析データセット ● 入力データセット ● カルテ
収集されたデータを説明する資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 症例報告書 ● データベース定義書 ● ロジカル／マニュアルチェック基準 ● データ読み替えルール
データの取り扱いが決定された経緯を説明する資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 調整委員会、イベント評価委員会、独立モニタリング委員会等の議事録 ● 症例検討会の議事録 ● データの取り扱いに関わる、データセンターと研究者とのやり取りのメール
データの取り扱いの詳細が記録された資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 解析計画書 ● 解析プログラム ● 解析報告書 ● 解析結果

Fig. 8-1 情報・データ操作が行われる可能性がある過程



問診情報からカルテを過程5と呼ぶこととする。この論文監査では、過程1から過程4の過程を監査し、その際合理的な情報で説明できるかを基に、投稿前の論文記載の信頼性を確認する。

次に、Table 8-1に示した4つの基本的原資料間の差異を説明する資料であるが、「収集されたデータを説明する資料」は、過程4のカルテと入力データセット関係を示す資料であり、症例報告書(CRF)のサンプル、入力データセットのデータベース定義書、データマネージャーによって実施されるデータの入力ミスや理論的不整合のチェックやクエリー発行の基準となるロジカル/マニュアルチェック基準、データ読み替えルールなどがこれに当たる。また、「データの取り扱いが決定された経緯を説明する資料」と「データの取り扱いの詳細が記録された資料」は、ともに過程1, 2, 3における論文とプロトコル、入力データセット、解析データセットの関係を示す資料である。前者は、調整委員会、イベント評価委員会や独立モニタリング委員会などの各種委員会の議事録、症例検討会の議事録、データの取り扱いに関わるメールのやり取りなどが該当し、その決定の時期と理由の正当性を説明する資料として重要である。後者は、解析計画書、解析プログラム、解析報告書、解析結果などが該当し、データの取り扱いや変更

が正しく反映されたか、論文にどの結果が採用されたのかを説明する資料として重要である。

3. 情報・データ操作の可能性と監査実施の可能性

Fig. 8-1の各過程における情報・データ操作の可能性と監査実施の可能性を以下に記述した。

まず、過程1(プロトコル記載から論文)では、プロトコルで計画した内容を正しく論文に記載する必要があり、さらに計画外に実施した内容も論文に記載することが求められる。従って、プロトコルや計画外に実施した記録からこれらの間の相違を説明できない場合に「操作」が疑われる。

過程2(解析データセットから論文の図表)は、解析データセット(あるいは入力データセット)から算出された解析結果を正しく論文の図表と本文の結果に反映させる過程である。算出された解析結果と論文の結果の間における不一致が保存資料から説明できない場合、これも「操作」が疑われる。過程1と過程2は、基本的には情報の転記なので、簡単に操作ができ、これらの過程に意図的な「操作」が介在する可能性は高い。例えば、論文の著者は見てくれの良いデータ提示をする傾向・可能性があり、 $p = 0.051$ と算出されたとす

ると、どうしても0.05未満にしたいという誘惑に勝てないかもしれない。そもそも0.05未満という「基準」が確率的な観点からの任意な目安に過ぎないのだが、操作が巧妙に行われる可能性がある。

過程3(入力データセットから解析データセット)では、データマネジャーや生物統計家が行うデータセットの変換作業であり、入力データセットはイベント評価委員会の議事録や解析計画書などの資料通りに修正すれば、同じ解析データセットができなければならない。この過程を意図的に操作するにはデータマネジャーや統計担当者の協力が必要であるが、不可能ではなく、事実TRIが実施した調査では、この過程で説明ができない差異が認められている²⁾。

過程4(カルテから入力データセット)は、カルテ情報をデータとして入力する過程のことである。研究者以外の医師や入力担当者にはデータ操作の意図がないため、偶然の入力ミス以外の差異が生じる可能性は低い。しかし、入力者が利害関係者であった場合は意図的な入力の変更は起こりうる。とりわけ、オープンラベルのランダム化試験や非ランダム化試験の場合、この過程での意図的な入力操作をどう排除するかが臨床試験データの信頼性保証上の問題または研究デザインの限界となる。例えば、心不全による入院のようなハードなエンドポイントを設定したとしても、各群のイベント数をコントロールするために、医師が患者状態の変化から意図的に入院をさせることは可能である。また、片方の群で服薬遵守のための指導を行い、もう片方の群でその指導を行わないことも可能である。

最後に、過程5(患者問診情報からカルテ)に関して、この過程で「操作」が行われる可能性は非常に低いと考えられる。なぜなら、実際の医療現場のカルテは医師だけではなく、薬剤師、看護師、臨床検査技師など複数の医療関係者が関わり、カルテ情報は相互チェックされるため、意図的な修正は難しいからである。さらに、カルテに真実を記載せねばならない医師の職業倫理¹⁷⁾に

反していて、これも意図的な修正は難しい。過程1から過程5の中で、第三者による監査が困難なのは過程5である。この過程の検証は規制下の臨床試験で重要視されることも多いが、この論文監査のスコープ外とする。

4. 監査手順とその際の留意点

3. では比較すべき情報とそれら情報をたどる過程を説明してきた。ここでは論文監査の手順と留意点を解説する。手順をFig. 8-2に示し、各手順の留意点と手順ごとの実施者を以下に記述した。

手順1では、論文が完成するまでにたどる過程と各過程での情報の差異を説明できる資料を同定し、それらを収集比較する調査計画を立てる。この過程の分析と情報の同定と意図的操作の可能性は3. で概説した。この段階において重要なのは、論文作成までの過程の分析を基に、何を収集し、何と何をどう比較するかという、論文監査のための調査計画書を作成しておくことである。

手順2では、調査計画書でリストアップした、論文の信頼性調査のための資料を収集する。この段階では研究実施施設の協力を取り付けておく必要がある、必要な場合は施設の倫理委員会の了解をとる必要もある。必要な資料をリストアップして、研究者あるいは研究実施機関に資料の提供を求める。

特に手順2の過程4(Table 8-2)でのカルテ調査は、全症例、全項目で実施することは難しい。まずカルテ調査は、カルテが読める専門家を長時間確保する必要があるため調査費用上の限界がある。また、施設によってはカルテ調査内容についての理解不足や多忙な状況からカルテの閲覧を拒否する場合もあり、その場合も施設を限定したカルテ調査となる。従って、カルテ調査を実施するためには、事前に各施設や(監査チーム内に所属する)直接閲覧/SDVを実施する者(SDV実施者)と十分に打ち合わせて、調査するデータの内容と、調査する患者数を決めておく必要がある。

Fig. 8-2 論文監査の手順とその留意点

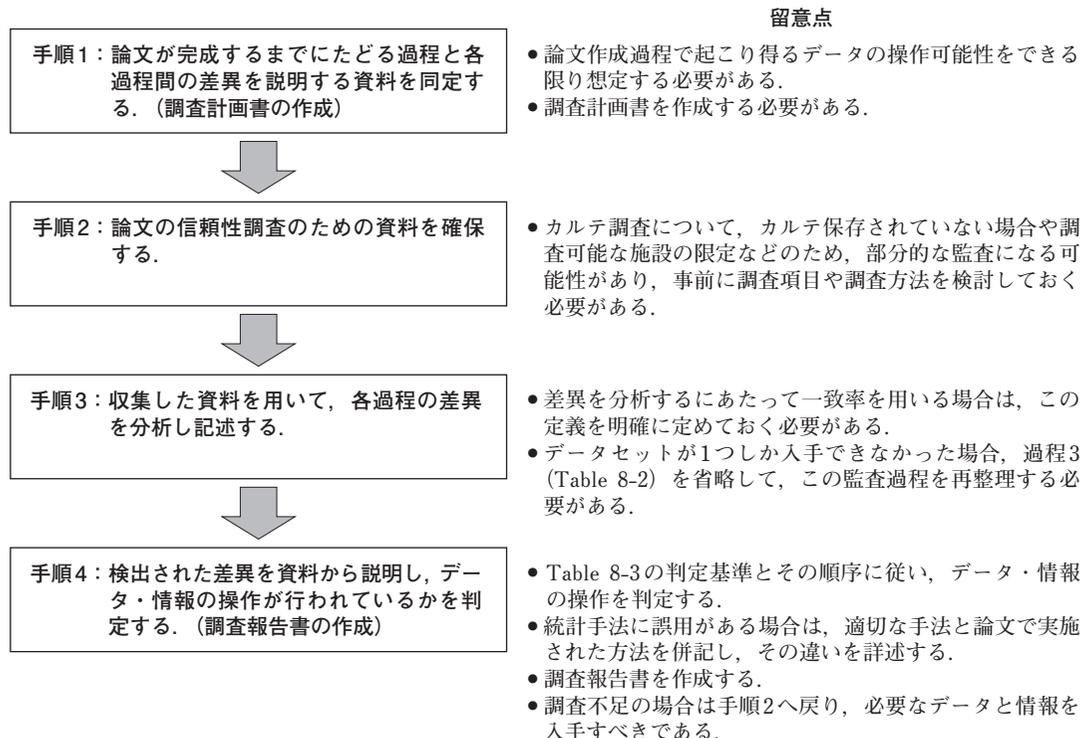


Table 8-2 情報・データ操作が行われる可能性がある過程と調査の実施可能性

過程	データが変更される過程	目的・作業	実施可能性
過程1	プロトコル記載から論文	記載が一致するか	容易
過程2	解析データセットから論文の図表	解析データセットから論文の図表が作成できるか	可能
過程3	入力データセットから解析データセット	入力データセットから解析データセットが作成されているか	可能
過程4	カルテから入力データセット	入力データセットとカルテ調査結果が一致するか	可能
過程5	患者問診情報からカルテ	医師のカルテ記載は問診の結果と合っているか	書面による監査が困難

この際、サンプリングによる部分集団の観測から有限母集団の誤差率を推定する品質管理における統計的手法の活用も考慮すべきである¹⁸⁾。一方で、カルテ調査実施までに得られた入力データセットや保存されていた資料を事前に入念に下調

べすることで、カルテ調査で重点的に調査すべき項目、施設、医師などを絞り込むことができる。これには、入力データセットを用いて、研究者や施設で層別した成功割合や相対リスク、臨床検査値、有害事象数が研究全体の平均から外れている

かを確認するために統計学的な標準化の手法を用いることができる。

さらに、カルテ調査を含む論文監査を予定する場合には予めプロトコルにその旨を記載することが求められる。第三者によるカルテ調査を含む論文監査については患者の同意取得を要するためである。同様に、現在実施中もしくは終了しそうな研究においてカルテ調査を含む論文監査を行う場合も、プロトコルの修正を倫理委員会に諮る必要がある。特に、第三者のカルテ閲覧の可能性を含んだ患者同意を取っていない研究は、(第三者がカルテ閲覧を行う可能性があることにつき)改めて同意取得が必要である。ただし、臨床研究に関する倫理指針改正により、第三者の閲覧可能性につき説明事項に含めることとなればこの問題は解決できる。

手順3では、収集した資料を用いて各過程の差異を分析し記述する。まず、過程4 (Table 8-2) のカルテと入力データセットの比較と過程3 (Table 8-2) の入力データセットと解析データセットの比較において、一致率を算出する場合がある。この一致率の定義は、調査計画書に定めておくべきである。例えば、比較するデータセットのどちらかにしかデータがない場合(どちらかが欠測の場合)は欠測を分母に含めるかを定め、また、同じ項目の同時点の値が完全に一致したもの

を一致にするか、一定の値の範囲内であれば一致にするか、あるいは一定の測定時点の範囲内にその値があれば一致とするか等の詳細な取り決めが必要となる。これらの定義により一致率は大きく変化し、結果の解釈に大きく影響する。また、手順3において、(1つしか入手できなかった)データセットが解析データセットであるか入力データセットであるかを判断できない場合がある。このような場合、過程3 (Table 8-2) を省略した調査計画を立てる必要がある。解析に使われたデータセットが入力データセットである場合、そこから作成された図表は、欠測や外れ値などのデータ処理の方法の差異により、論文図表と大きく異なる場合があり、解析計画書や解析報告書などの資料が残されていれば、それらからデータの取り扱いを特定した上で再解析を実施する必要がある。さらに、それらの資料の有無に関わらず、事前にデータ処理の方法を研究者に確認するためのインタビューも再解析のために必要かもしれない。

手順4では手順3で見出された差異を資料から説明し、意図的操作の判定を行う。操作がない場合と操作がある場合を判別するための基準とその判定順序をTable 8-3に示した。最初に、保存された資料から差異を説明できるかを調査する。次に、差異が保存資料から説明できない場合に、その差異が偶然のばらつきとして説明できるかでき

Table 8-3 データ操作であるかの判定基準と順序

判定基準と順序			判定
1. 資料での説明可否	2. 偶然	3. 結果の方向性	
差異が資料で説明できる	(不問)	(不問)	説明可能な差異
差異が資料で説明できない	ランダムに起こっている	都合の良い方向でも悪い方向でもない	エラー
		都合の良い方向である	
	ランダムでない	都合の良い方向でも悪い方向でもない	データ操作(疑い)
		都合の良い方向である	データ操作

ないかで2つに分け、偶然とは考えられない場合にデータ操作を疑う。この偶然性の判定において、統計的な推測だけではなく、キリの良い数値操作がある場合、他の症例・他の項目のデータと一致がある場合、群間の比較結果が既存研究の結果と類似しない場合なども考慮する。最後に偶然のばらつきと考えられない場合に、その差異が試験結果として都合の良いものかとそうでないかで2つに分ける。都合の良い方向への偶然とは考えられない差異はデータ操作の可能性を疑わざるを得ない。また、手順4において、解析データセットから作成した図表と論文図表を比較した際、論文における統計手法の誤用が見つかる場合がある³⁾。このような場合は、生物統計家は適切な統計学的手法を示すべきである。例えば、臨床研究のデザインやそのデータの性質によるオッズ比、リスク比、ハザード比の使い分けや、リサーチクエスチョンと検定方法の不一致がある。このような場合、生物統計家は、その論文で使用された手法での結果と適切と考えられる手法での結果を報告書に併記し、その差異を詳述すべきである。

この論文監査の実施者としてふさわしいのは、主任研究者（もしくは研究組織）以外の第三者機関である。また、専門的な臨床研究の内容の誤りを見つけ出すことができるのは同じ領域の専門家のみであるため、この第三者機関に、生物統計家、データマネジャー、SDV実施者に加えて、医学専門家が所属していることが好ましい。過程2のデータセットからの再解析は生物統計家、過程3と4のデータセット間の比較はデータマネジャー／生物統計家、過程4のカルテ調査はSDV実施者、医学専門家が行う。再解析結果と論文記載内容の比較と解釈は上記の全員が専門性を発揮し実施すべきである。

5. 適用結果

論文監査の結果は、各大学で公表された内容^{1~3)}でこれに代える。なお、ここに記載されている内容と一部異なる点があるが、これはこれ

ら信頼性調査の経験からこの論文監査の方法論を改良したためである。

6. 考察

一般に、研究の不正行為はレフェリーシステムだけでは防げないと言われている。この原因は、研究システム内にあり、助成金獲得競争、研究の先取権争い、ポスト獲得競争などが研究者を取り囲んでいるからである¹⁹⁾。本稿で題材としている大規模臨床研究における不正もこのレフェリーシステムだけでは防げなかった事例の1つである。今後、このような不正行為を防止するためにも、レフェリーシステム以外の不正防止策を講じる必要がある。また、本邦では、十分な実施体制の無い状態で既に実施されている多くの臨床研究がある。これらの臨床研究において、実施体制を直ぐに整備せよというのは現実的ではなく、早急な臨床研究の信頼回復のためには別の対応が必要となる。この回答の1つが第三者による投稿前の論文監査である。

論文監査を実施するにあたり最も重要な準備は、Table 8-1に示した4つの基本的原資料間の差異を説明する資料の保存である。現状では、これらの資料の保存を義務付ける規制がなく、必ずしもこれら資料が残っているとは限らない。しかしながら、監査の実施が義務付けられる薬事法に基づく臨床試験では通常監査資料が保存され、また、臨床研究であっても独立したデータセンターを活用している場合は、バリデーションされたデータマネジメントシステム (GCP省令 第三章、第二節、第26条の12)¹⁶⁾を用い、品質マネジメントシステム (QMS) を通した品質管理 (QC) と品質保証 (QA) により¹⁸⁾、監査資料となり得る資料の多くが保存されているだろう。したがって、適切な研究体制を築いて実施された臨床研究において、Table 8-1に示したような資料を保存することは特別な努力を払わなくとも可能と考えられる。一方で、適切な研究体制のない臨床研究においても、Table 8-1に示した資料の保存が望まれる。

臨床研究におけるデータサイエンスは、IT（インフォメーション・テクノロジー）、データマネジメント、統計解析の各作業に関するデータ処理とその応用に関する科学のことであるが、これはデータの収集からデータの保管、データの連結・整理、データからの発見（解析）、解析結果の解釈までの広範な作業に横たわっている。もしデータ操作を未然に防ぎ、その操作がないことを保証しようとするならば、以下のデータサイエンスに関する実施の原則を遵守しているかを確認することも1つの手立てであろう。

- なるべく人の手を介さないよう一貫したデータ処理システムを構築する
- データ処理システムに関する手順書を整備する
- データのセキュリティを保証し、バックアップを適切にする
- 使用したデータ処理法やそのアルゴリズムが適格で正しいことを保証する（パフォーマンスを検証する）
- データ収集・保管システムの完全性、正確性、信頼性及び性能を保証し文章化する（バリデーションする）
- データ収集・保管システムにおいて、入力したデータを消去することなく修正が可能ないようにデザインし、データ修正の記録を入力者と修正者を識別できるログで残す

我々の実際の経験では、信頼性調査に係わった専門家は、医学専門家、生物統計家、データマネージャー、SDV実施者であり、医学的判断が必要な作業には医学専門家、各データセットによる再解析は生物統計家、カルテ情報の収集はSDV実施者が、データセットの入力・作成はデータマネージャーが主に作業を行った。この作業の中で最も時間がかかったのはカルテ情報の収集であり、我々の調査でも全体の10%程度のサンプリング調査にもかかわらず、医療施設におけるSDV実施の期間として約2週間を要した。このように、カルテ調査はこの論文監査におけるクリティカルパスであり、カルテ調査のスケジュールや工数に応

じて、段階的・選択的な調査法を考慮すべきである。実施上、過程1, 2, 3を先行させて、更に詳細調査が必要な場合に、過程4のカルテ調査を行うという段階的な調査法が選択されるかもしれない。

本稿は、投稿前の論文の信頼性を確保するための手立ての1つとして論文監査の方法を検討した。実際に、全ての臨床研究に第三者による論文監査を実施することはコスト的に不可能であろう。研究結果が与える医学的・社会的影響の大きい場合や複数の研究者から不正が疑われたときなど、必要に応じて予算を取り第三者による論文監査を実施することが現実的である。

本稿での論文監査の限界として、臨床研究中に作成された資料が全て破棄されている場合、この正確性調査は実施できない。また、正確性調査の手法はカルテとプロトコルの情報が正しいという仮定の下、提案しているので、カルテが改竄されている場合等では、この論文監査の範囲を超えた調査が必要になる。さらに、この論文監査では、意図を持ってデータ操作したかどうかはわからず改竄・不正の判定はできない。そのため、改竄・不正を判定する場合は研究者へのインタビューを含めた更なる調査の拡張が必要である。しかしながら、このような限界があったとしても、この論文監査の方法は、投稿前の論文の信頼性を確保する手段として十分に意義があるであろう。

7. 結語に代えて

適切に計画された大規模な臨床研究から得られた結果は、今日まで、診療ガイドラインの改訂を伴い、多くの患者に新規治療を提供し、臨床医学の発展を導いてきた。本邦で発覚した大規模な臨床研究での不正なデータ操作は、その信用を失墜させ、臨床研究基盤の脆弱性の一端を示した。この脆弱性の克服のため、各方面から様々な提言がなされ議論されている。

現状の日本の臨床研究では、倫理指針でさえ法的根拠は無く、薬事法が規制する治験以外は臨床

研究の信頼性調査を実施する法的根拠も無い^{20, 21)}。今回我々が実施したvalsartanの臨床研究の信頼性調査は、主任研究者の所属医療機関からの依頼による調査であった。そのため、他の臨床研究に適用可能な事例かと言うとそうではなく、臨床研究データ操作事件が社会問題化したゆえの応急処置であったと言うべきである。

このような現状から、我々は「研究者が資金提供者による投稿前の論文監査を受け入れることを資金提供の条件とすること」を提案したい。なぜなら、資金提供者は研究からは独立で研究内容に介入すべきでないことは共通の認識であるが、一方で、資金提供者は研究終了後・論文投稿前に研究が適切に行われていることを確認する権利を有していると考えられるからである。企業が資金提供者の場合については別途論じるが、研究者が資金提供者の投稿前の論文監査を受け入れることを、資金提供の条件にすることは、研究の自主性や中立性を脅かすものではない。資金提供者が公的機関である場合は、当該機関は公的資金が適切に使用されたかを確認する義務がある。例えば、臨床研究の司令塔として2015年度の設立が計画されている所謂日本版「NIH」である独立行政法人日本医療研究開発機構では、研究不正の防止に関するノウハウの蓄積や専門人材の育成に努めることが報道されている²²⁾。重要な事は、投稿前の論文監査の実施を義務化するのではなく、研究者における投稿前の論文監査の受け入れ義務として制度化することである。例えば、科学研究費の公募要領にその旨を明記し、申請書類には誓約の署名を求めることになる。これは、論文監査の実施を必須とするのではなく、疑義が生じた場合等における論文監査の実施可能性を示唆するだけであるが、資料保存の必要性の理解・認識が深まり、このことが不正を未然に防止することに繋がると考える。ここで論じる論文監査は、現行の臨床研究の制度枠組みを前提としたものであるが、仮に、臨床研究法制化や一定の定義された臨床試験は薬事法下とされ、承認申請を目的としない臨床試験にも当局の調査があることが前提とされた場合でも

なお、論文に記載された臨床研究の内容に不正がないことを証明するために、有効な不正防止手段であることに変わりない。

本稿が、今後、「臨床研究における信頼性保証の方法」や、具体的に「臨床研究において保存すべき資料」を検討する際の一助となれば幸いである。

謝 辞

本稿の作成に当たり、臨床研究情報センター (TRI) の福島雅典センター長、永井洋士副センター長、Valsartan調査チーム (チームリーダー: 河野健一博士)、菊池隆博士 (統計解析部) には大変なご協力・ご指導をいただいたため感謝を申し上げます。また、丁寧かつ熱心にコメント・示唆を頂いた「臨床評価」編集スタッフの栗原千絵子氏に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 国立大学法人名古屋大学. NAGOYA HEART Study に係る問題についての調査中間報告; 2013 Dec 13 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.nagoya-u.ac.jp/info/nagoya_heart_study.html
- 2) 京都府立医科大学. 「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る調査報告; 2013 Jul 11 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2013/files/20130711press.pdf>
- 3) 国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会. 臨床研究「VART study」に関する国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会報告; 2014 Apr 25 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.chiba-u.ac.jp/others/topics/article2014/20140425_kishakaiken.html
- 4) 東京慈恵会医科大学 JikeiHeartStudy 調査委員会. 臨床試験『Jikei Heart Study』に関する調査委員会 (中間) 報告書 (訂正版); 2013 Aug 29 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.jikei.ac.jp/news/pdf/20130730.pdf>
- 5) 国立大学法人滋賀医科大学. 臨床研究「SMART」に関する調査報告; 2013 Dec 19 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000033439>.

- pdf
- 6) Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30 : 2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363]. *Eur Heart J*. 2013 Apr ; 34 (14) : 1023. Retraction of: Sawada T, et al. *Eur Heart J*. 2009 ; 30 (20) : 2461-9.
 - 7) Lancet Editors. Retraction--Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2013 Sep ; 382 (9895) : 843. Retraction of: Mochizuki S, et al. *Lancet*. 2007 Apr ; 369 (9571) : 1431-9.
 - 8) The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1581-1583. DOI: 10.2337/dc06-2493. Erratum appears in *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 4172. DOI: 10.2337/dc13-er12. *Diabetes Care*. 2014 Mar ; 37 (3) : 888. Retraction of: Uzu T, et al. *Diabetes Care*. 2007 Jun ; 30 (6) : 1581-3.
 - 9) Forbes. Important Study Of High Blood Pressure Medicine Retracted; 2013 Feb 2 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2013/02/02/european-heart-journal-retracts-main-paper-of-the-kyoto-heart-study/>
 - 10) Forbes. Two Retractions For Embattled Chief Investigator Of Kyoto Heart Study; 2013 Aug 1 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2013/01/08/two-retractions-for-embattled-chief-investigator-of-kyoto-heart-study/>
 - 11) 日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会. 臨床研究にかかる利益相反 (COI) マネジメントの意義と透明性確保について ; 2013 Dec 20 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t183-1.pdf>
 - 12) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会. 高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について (報告書) ; 2014 Apr 11 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043426.pdf>
 - 13) 一般財団法人日本製薬医学会. 臨床研究の信頼性に関する緊急提言 ; 2013 Jul 18 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://japhmed.jp/proposal20130718.pdf>
 - 14) 特定非営利活動法人 日本高血圧学会 「臨床研究に関わるあり方委員会」. 提言 ; 2014 May 24 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.jpns.jp/files/cms/365_1.pdf
 - 15) 国立大学附属病院長会議. 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策 ; 2013 Sep 19 [cited 2014 Sep 10]. Available from : http://www.univ-hosp.net/guide_cat_02_5.pdf
 - 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「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 ; 2012 Dec 28 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.pref.tokushima.jp/docs/2012032800112/files/t130115i0040.pdf>
 - 17) 日本医師会. 医師の職業倫理指針 [改訂版] ; 2011 Aug 18 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.med.or.jp/doctor/member/000250.html>
 - 18) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会統計・DM部会. 臨床試験データの品質管理. 東京 : 医薬出版センター ; 2009.
 - 19) 山崎茂明. 科学者の不正行為一捏造・偽造・盗用一. 東京 : 丸善株式会社 ; 2002.
 - 20) 永井洋士, 鍵村達夫, 菊池 隆, 黒中香織, 小川貴子, 福島雅典. わが国アカデミア発臨床試験の国際的な信用回復の条件. *臨床評価*. 2014 ; 41 (3) : 559-74.
 - 21) 西村秀雄, 永井洋士, 監訳. 臨床試験責任者, スポンサーおよびIRBのためのガイダンス 「臨床試験実施申請 (IND) — 人を対象とする研究をINDなしで実施できるか否かの判断」. *臨床評価*. 2014 ; 41 (4) : 863-82.
 - 22) 衆議院. 第186回国会閣法第22号 : 独立行政法人日本医療研究開発機構法案に対する附帯決議 ; 2014 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.shugiin.go.jp/Internet/itdb_rchome.nsf/html/rchome/Futai/naikaku59CEC2B8C60F227449257CB5002B202D.htm

第Ⅸ章 Expansion and reinforcement strategy of basic research for the sustained creation of innovation

持続的イノベーション創出に向けて — 基礎研究の拡充・強化のために —

西村 秀雄¹ 松山 琴音² 西村 勉² 福島 雅典³
Hideo Nishimura Kotone Matsuyama Tsutomu 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 プロジェクトマネジメント部 Department of Project Management
- 3 センター長 兼 研究事業統括 Director and Chairman

科学・技術立国は我が国の国是である。平成26年5月30日には健康・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、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大戦略が始動した。文科省橋渡しプログラムをはじめとする文科省と厚労省のプログラムが推進され、我が国のアカデミアは、薬事法に基づく研究開発を修得し、我が国にイノベーションを創出するR&Dパイプラインが確立した。抗がん分子標的薬／抗体医薬開発に見られるとおり、我が国のアカデミアの発見・発明力は世界をリードするポテンシャルがあり、産業界の医薬品開発力も世界の第三位を占めている。その一方で、莫大な予算を国が投資してきたにもかかわらず、文科省や厚労省の一部のプロジェクト以外は、科学・技術の育成に対して十分貢献しているとは言えず、将来が危ぶまれる。2013年の世界大学ランキング（The Times Higher Education World University Rankings）では、日本の大学は100位以内に2大学が入るのみであり、韓国3、中国2、香港2、シンガポールが2大学と、アジアの国々と比較して日本の優位性は既がない。さらに、サイエンスレベルの証ともいえる論文数及び被引用回数は、文科省橋渡し拠点7大学を合計してもハーバード大学1校におよばない。これらの事実は深刻に受け止めねばならない。本章では、100年後を見据えた持続的イノベーション創出を支える科学力を強化するために、ベルツ博士（Dr. Erwin von Bälz）の言う「学問の雰囲気（風土）」を涵養することに力点を置き、教育の根本的な改革を求め、基礎研究、特にライフサイエンス領域の基礎科学力の根本的な強化策について論じた。

1. はじめに

“テクノロジーに関心を持つことは、科学が（不毛な形式主義に落ち込むという）退廃に陥らないようにするために大いに役立つ。テクノロジーには、知的にも、美しさという点でも豊かな内容がある。テクノロジーは、われわれの社会の元気な子供のようなものであり、その子供に救いの道を指し示すには、野放しにしておいてはいけない”。1920年に若きアインシュタインは技術教育のた

めの自由な集まりで語った¹⁾。

科学・技術立国は我が国の国是である。平成7（1995）年に施行された科学技術基本法²⁾では、科学・技術振興のための国の責務を定め、大学等の研究機関の強化を柱として、多様な研究開発の均衡のとれた推進、研究者等の育成・確保、研究開発の情報化、研究機関・研究者等の交流、研究資金の効果的使用、民間努力の助長、国際交流の推進等を掲げて、「科学技術の振興に関する施策を総合的かつ計画的に推進することにより、我が国における科学技術の水準の向上を図り、もって

我が国の経済社会の発展と国民の福祉の向上に寄与するとともに世界の科学技術の進歩と人類社会の持続的な発展に貢献することを目的」としている。しかしながら、科学・技術振興策としては、経営学的な観点からみて、その投資に見合う成果を上げて、国民利益への還元には十分貢献しているとは言い難い。そもそも、莫大な予算を充てながら、国として明らかにマネジメントが不在であった。その結果、イノベーション創出を支える我が国の科学力に目を向ければ、種々のデータから科学・技術研究パフォーマンスの停滞は明白である。例えば、文部科学省科学政策研究所による“科学研究のベンチマーキング2012”での「日本全体の論文数が伸び悩みの状態である」との指摘³⁾や、トムソン・ロイター社による“Global Research Report-United Kingdom”において示され、欧州各国や中国と比較して日本の発行論文数のシェアや被引用インパクトが著しく低迷している事実³⁾に象徴されている。これに対して、特に欧州の英国、ドイツ、フランス3カ国は、我が国と同様に経済的に成熟した国でありながら、2000年以降の論文被引用回数は着実に増加している⁴⁾。これらの事実は軽く扱ってはいけない。日本の将来を展望する、或いは切り拓こうとする上で、我が国の科学・技術の将来にかかわる深刻で根源的な問題を孕んでいると思慮する。今から約110年前の1902年に、森鷗外は『洋学の盛衰を論ず』⁵⁾の中で、ベルツ博士(Dr. Erwin von Bälz)が東京帝国大学を去る際の講演で、「学問の当体に至りては、西洋人の西洋の雰囲気中に於いて養い得たる所にして、西洋の此雰囲気あるは、一朝一夕のことに非ず。遠くは希臘のARISTOTELESに淵源し、近くは英のDARWINに發揮せられ、世々相承けて、纔に今日あることを得たり」と述べたことを引用し、東京帝国大学による同氏の解雇を糾弾した。この状況は今なお変わらずと云ってよい。

以上のことから、日本再興戦略⁶⁾で指示された基礎及び臨床研究予算の適用拡充、一元管理・一貫管理、並びにPDCA(Plan-Do-Check-Action)マ

ネジメントの適用、そしてそれを統括する独立行政法人日本医療研究開発機構の創設は当然の帰結であった。日本再興戦略で政府は、技術立国・知財立国日本を再興し、国の総力を結集して、技術で勝ち続ける国を創り、世界に飛び出し、そして世界を惹きつける国にすると宣言した。同戦略は教育政策として、大学の潜在力を最大限に引き出すことを掲げ、今後10年間で我が国から10校以上を世界大学ランキングトップ100に入れることを目標とし、是に基づいて文部科学省(文科省)はスーパーグローバル大学創成支援を開始した^{6,7)}。この大目標を達成するには、小手先の措置だけでは到底済まない。明治期の教育制度改革以来となる、我が国の100年先を見据えた、教育の根本的な改革が求められる。日本再興戦略のもう一つの重要な設定目標は健康寿命の延伸であり、換言すれば、要介護0社会の実現である。言うまでもなく、それは高齢化に伴う人類の共通の課題であり、人口の高齢化が急速に進んでいる課題先進国日本において、今まさに解決しなければならない喫緊の課題である。日本再興戦略は、健康長寿産業を戦略的分野の一つに位置付けており、質の高い医療・介護を提供する先駆的なイノベーション創出が、今アカデミアに求められている。

本稿は、我が国アカデミアの実力を総覧し、ベルツ博士の言う「学問の雰囲気(風土)」を涵養することに力点をおき、100年後を見据えた持続的なイノベーション創出を通じて、活力のある幸福な健康長寿社会を建設するために、基礎科学力の根本的な強化策を考察する糸口を探るものである。

2. 日本のアカデミアの医薬品開発力の現況

第I章で述べたように、文部科学省橋渡しプログラムI期(2007～2011年)、II期(2012～2016年)による、平成26(2014)年5月時点での成果としては、治験実施31件(内、医療機器9件、再生医療8件)、製造販売承認取得6件(内、医療機

器4件)であり、厚生労働省難治性疾患克服研究事業では、治験等実施課題である「ステップ2」(治験実施課題)の13課題のうち、採択後わずか1～2年の間に、平成26年6月30日現在で11課題が治験に入り、このうちの1件が医療機器ロボットスーツHAL[®]の治験である。1課題は公知申請に向けた先進医療に入った。しかも、これらのうちの1課題は薬事承認を取得した。残りの1課題も2014年度中には治験に入る見込みである。よって、巷間、「我が国は再生医療・医療機器開発において欧米に大幅な遅れをとっている」というのは、誤った認識である。過去に、また現在においてすら、医薬品・医療機器等の医療技術開発を“臨床研究”として行っているものがあり、それらはすべて医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、「薬事法」)外の研究であり、出口のない研究のための研究でしかなかった。そもそも、それが上記の誤った認識が生まれる病根であった。それに対し、前述の

文科省と厚生労働省(厚労省)のプログラムが推進され、薬事法に基づく研究開発がアカデミアにおいて当然のこととなり、我が国に強大なイノベーション創出のR&Dパイプラインが姿を現してきた。

また、従来から、日本のアカデミアからの画期的な医薬品の開発は限定的であるとの言があるが、これについても誤りである。日本の4人のアカデミア研究者による4種のがん分子標的薬/抗体医薬の発見は、2006～2009年にかけて臨床に入り、2011～2012年に承認申請され、その内の3種は2011～2013年にかけて承認取得して市販された(Table 9-1)。現在、日本のアカデミアは、この分野で世界をリードする立場にあるといえる。事実、このうちの京都府立医科大学の酒井敏行教授の開発したMEKINIST[™](trametinib)はイギリス薬理学会(British Pharmacological Society)の2013年Drug Discovery of the Year⁸⁾、また京都大学の本庶佑教授の開発したオプジーボ[®](nivolumab)

Table 9-1 日本のアカデミア発の分子標的薬・抗体医薬の開発状況一覧

一般名	クリゾチニブ (crizotinib)	モガムリズマブ (mogamulizumab)	トラメチニブ (trametinib)	ニボルマブ (nivolumab)
開発者	間野博行	上田龍三	酒井敏行	本庶佑
所属大学	東京大学	愛知医科大学	京都府立医科大学	京都大学
商品名	ザーコリ [®]	ボテリジオ [®]	MEKINIST [™]	オプジーボ [®]
対象疾患	EML4-ALK変異遺伝子を持つ非小細胞肺癌	再発または難治性のCCR4陽性ATL(成人T細胞白血病リンパ腫・90%で強陽性)	BRAF V600EまたはV600K遺伝子変異陽性の切除不能または転移性メラノーマ	非小細胞肺癌、メラノーマ、腎細胞がん
薬理作用	EML4-ALK遺伝子のうち、ALKを選択的に阻害	がん細胞のCCR4分子と抗体が特異的に結合し、NK細胞を引き寄せてATL細胞を破壊	細胞増殖シグナル伝達経路に存在するリン酸化酵素MEKの阻害	がん細胞活性化直後のシグナル伝達経路の脱リン酸化(抗PD-1抗体)
開発着手年	2007年	1999年(作成は1996年から。2004年強活性抗CCR4抗体)	2001年	1992年
特許	特許4303303(2008)他	特再公表2003-72134	特許4163738(2006) 特許4913768(2008) 特開2012-72155	WO 2004072286 A1 特願2005-504930他
IND申請	2008年	2007年	2009年	2006年
NDA申請	2011年	2011年	2012年	2014年9月26日(FDA, EMA)
承認	2011年	2012年	2013年	2014年7月4日(日本)
提携企業	ファイザー	協和発酵キリン	GSK(2006年JTから導出)	ブリistolマイヤーズ/小野
販売国	USA, EU, 日本	日本(USA・EU:Ⅲ試験中)	USA・オーストラリア・カナダ	日本
備考			Drug Discovery of the Year 2013. BPS	Breakthrough of the Year 2013. Science 2013: Dec.20

第I章 Table 1-6を再掲。

はScience誌の2013年Breakthrough of the Year⁹⁾として国際的に高く評価された。これらは、まぎれもなく世界トップクラスの発見である。しかしながらポテリジオ® (mogamulizumab) 以外は海外のグローバル企業に導出されてしまっている。この轍は二度と踏んではならない。

ここで、1製品を除く3製品は、開発着手が1992～2001年と遡ることになり、いずれも10年以上に及ぶ地道な基礎研究の積み重ねの末に結実した成果であり、このことはいくら強調してもしすぎることはない。真にオリジナルな、真にブレークスルーに繋がる基礎研究は、アカデミアゆえになせる知恵の結実過程として、地道な取り組みによって初めて可能である。成果を求めるあまり地道な基礎科学研究への投資を怠ることは断じてあってはならない。アカデミアの強大なR&Dパイプラインができてきた今こそ、我が国は決意を新たに基礎研究、真の科学力の育成・強化に取り組むべきである。もし、これまでのような研究者の自由に任せきりにする慢性的放任主義から脱却して、周到かつ合理的な戦略的マネジメントを適用し、日本のアカデミアの知恵を結集するならば、広大で深淵な“技術の源”、グローバル知財を創出する豊饒な“泉”を築き上げることができるに違いない。

次に、日本の技術創出力の現状を客観的に評価するために、日本のアカデミア発のR&Dパイプライン数を英国、ドイツ、フランスのアカデミアと比較した。2013年3月に、トムソン・ロイター社のIntegrityを用いて、大学 (univ*もしくはcollege) に関するレコードを対象として、Development StatusフィールドでのBiological testingとNot Determined以外を選択し、関係機関のoriginatorが大学となっているデータのみを抽出して集計した。その結果、件数ベースでは、日本は英国、ドイツ、フランスと比較して多いが、その多くはPreclinical phaseである (Table 9-2)。また、ClinicalからLaunchedに限定した件数でも、日本は依然として多く、英国とほぼ並んでいる。すなわち、日本のアカデミアはR&Dパイプラインの数としては欧州の国々に比べて遜色ない。それに

対して、Preclinical phase段階のものはその数が欧州の国々に比べて格段に多い。これは日本のアカデミアのパイプライン創出の潜在力とも考えられるが、レギュラトリーサイエンスからの厳格な評価と適切なプロジェクトマネジメントによって、イノベーション創出を顕在化させる好機になる可能性がある。すなわち、継続的なイノベーションの創出に向けて、パイプラインの充実を図るには、基礎研究を開発スキームに載せ、臨床開発まで推し進めるトランスレーショナル・リサーチのマネジメントを行う必要がある。

Fig. 9-1は、医薬産業政策研究所リサーチペーパー (2010.3)¹⁰⁾に記載されている2005～2008年での主要国ごとのオリジナルな新薬数である。アカデミアに限定したデータではないが、日本の医薬品創出力は、米国、英国に次ぐ、世界第三位であり、グローバル・ビッグファーマ2社を擁するスイスをリードしている。すなわち、我が国は、医薬品産業を強化することで世界と対等にわたりあい、さらに世界をリードすることが可能な数少ない国である。

一方、先に見たとおり、日本のアカデミアは医療イノベーション創出において潜在的な能力を有している。むしろ、国策として一体化されないゆえに、散発的であり、能力が十分に生かされていない憂き目を見ていると言ってよい。医療イノベーション創出において、国として産官学が一体化することが今まさに求められている。すなわち、2014年5月30日に施行された健康・医療戦略推進法に基づき、日本医療研究開発機構の指揮のもと、アカデミアと引受企業、それにレギュラトリー上必須の指導助言を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の堅固な連携によるイノベーション創出を駆動させればよいのである (Fig. 9-2)。

3. 世界大学ランキング

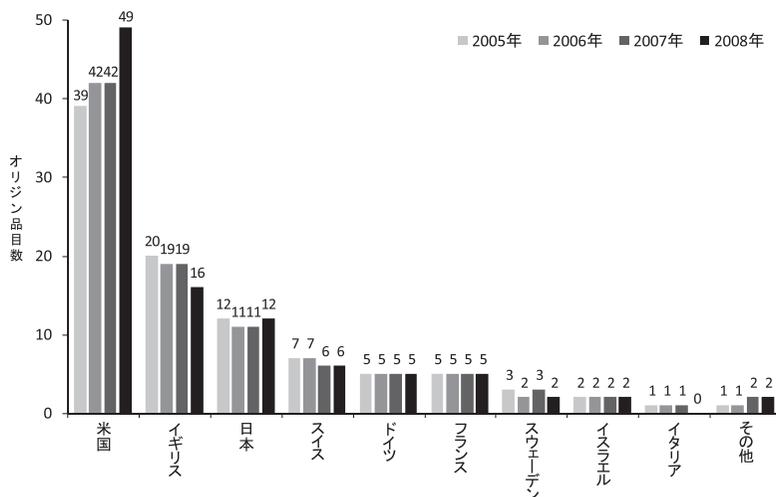
我が国のアカデミアの知恵を結集して、イノベーション創出を持続的なものにするために、枯

Table 9-2 日本, 英国, ドイツ, フランスにおける, アカデミア発のR&Dパイプライン数

開発フェーズ	Under Active Development	イギリス	フランス	ドイツ	日本
Preclinical	Non-Active	507	390	460	1,042
	Active	11	6	4	12
	計	518	396	464	1,054
IND Filed	Active				1
	計				1
Clinical	Non-Active	3	2	4	13
	Active	3		2	
	計	6	2	6	13
Phase I	Non-Active	17	2	11	17
	Active	17	1	3	19
	計	34	3	14	36
Phase I / II	Non-Active	1	2	6	3
	Active	13	2	6	3
	計	14	4	12	6
Phase II	Non-Active	8	2	5	6
	Active	12	4	3	15
	計	20	6	8	21
Phase II / III	Active		1		1
	計		1		1
Phase III	Non-Active	1		2	
	Active	3		1	
	計	4		3	
Launched	Non-Active	1		1	2
	Active			1	1
	計	1		2	3
Withdrawn	Non-Active	1			
	計	1			
Discontinued	Non-Active	3	1		
	計	3	1		
Not Applicable	Non-Active	3	1	1	14
	計	3	1	1	14
合計		604	414	510	1,149
うち, Clinical ~ Launched		79	16	45	80

出典：トムソン・ロイター「Integrity」を基に先端医療振興財団が作成

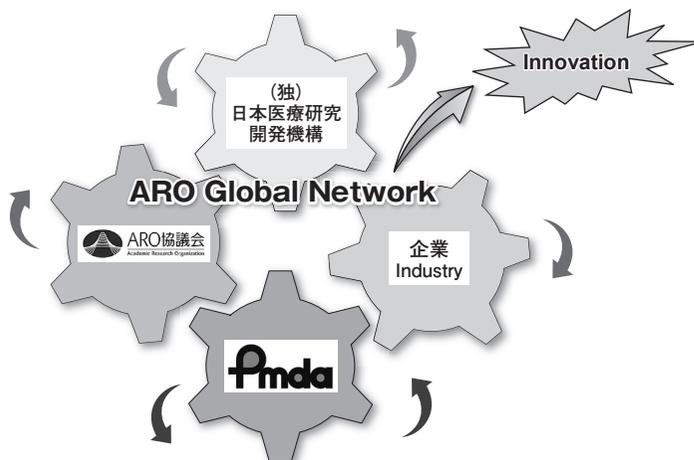
Fig. 9-1 主要国別オリジン新薬数 (出典：医薬品産業政策研究所リサーチペーパー (2010.3)¹⁰⁾)



医薬品産業政策研究所より許可を得て転載。

出所：©2014 IMS Health. IMS World Review, IMS LifeCycle (IMS Health), Pharmaprojects をもとに作成 (転写・複製禁止)。

Fig. 9-2 持続的イノベーション創出のための駆動力

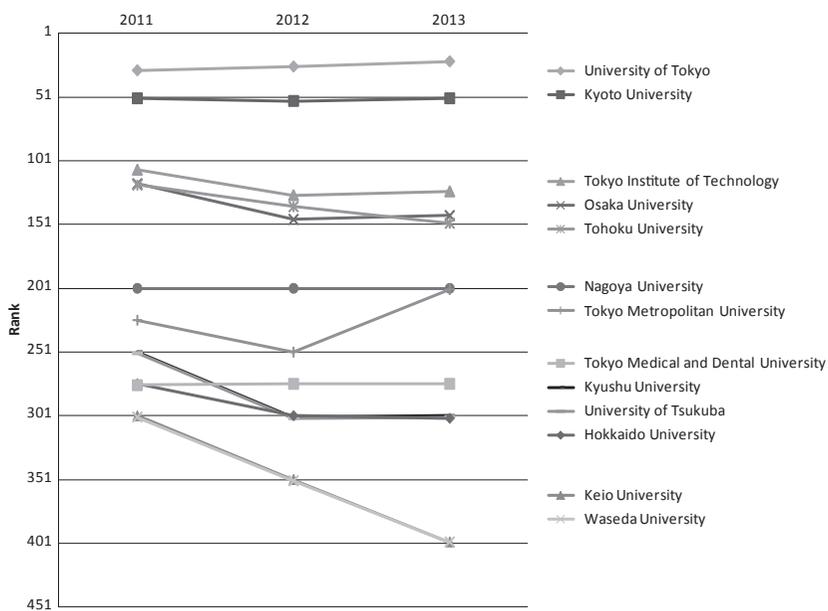


渴することのない豊かな発見・発明の“泉”とする。是こそ、向こう10年間で世界大学ランキングトップ100に10大学以上をランクアップするという目標を設定する所以と認識したい⁶⁾。この目標は、現時点で適切かつ明快であり、グローバル化と研究力強化策を推進する上で妥当なベンチ

マークと考える。

「Times Higher Education World University Rankings (以下、THE世界大学ランキング)」をもとに、2011～2013年での世界大学ランキングにおける日本の大学の位置をFig. 9-3に示した。2013年での日本の大学のランキングは、100位以

Fig. 9-3 大学ランキング2011-2013年次推移 (日本)



出典：Times Higher Education “World University Rankings”

内に東京大学と京都大学の2大学、200位以内に東京工業大学、大阪大学、東北大学を加えた5大学、300位以内に名古屋大学、首都大学東京、東京医科歯科大学を加えた8大学を数えるに過ぎない。100位以内に47大学がランキングされている米国と比較して、大きく水をあけられている。また、アジアの国々との比較では、Table 9-3に示すとおり、韓国3、日本2、中国2、香港2、シンガポール2大学であり、日本のアジア諸国に対する優位性は既がない。さらに重大な事実、文科

省橋渡し拠点7大学の論文数及び被引用回数を合計しても、ハーバード大学1校に及ばない (Table 9-4) ということである。これは深刻に受け止めねばならない。

THE世界大学ランキングで大学を評価している各種項目の中で、研究—量・収入・評判 (Research-volume, income and reputation) と論文被引用—研究の影響力 (Citations—research influence) は、それぞれ30%の評価ポイントを占める。これらは、とりもなおさず科学力を評価する上でも重要な指

Table 9-3 アジア諸国の大学ランキング (100位以内)

University	Country	2012Rank	2013Rank	
The University of Tokyo	Japan	27	23	↑
National University of Singapore	Singapore	29	26	↑
The University of Hong Kong	Hong Kong	35	43	↓
Peking University	China	46	45	↑
Pohang University of Science and Technology	Republic of Korea	50	60	↓
Tsinghua University	China	52	50	↑
Kyoto University	Japan	54	52	↑
Seoul National University	Republic of Korea	59	44	↑
Hong Kong University of Science and Technology	Hong Kong	65	57	↑
Korea Advanced Institute of Science and Technology	Republic of Korea	68	56	↑
Nanyang Technological University	Singapore	86	76	↑

出典：Times Higher Education “World University Rankings”

Table 9-4 文科省橋渡し拠点7大学の出版論文と論文被引用回数 (2008-2012 Life Science/Clinical Medicine 全体)

大学	出版論文数	被引用回数	平均被引用数/論文
北海道大学	5,391	35,963	7.01
東北大学	6,079	44,256	7.81
東京大学	13,145	115,787	8.99
名古屋大学	5,443	38,956	7.01
京都大学	9,425	85,200	9.22
大阪大学	9,277	85,211	10.0
九州大学	5,873	38,988	6.98
総計	54,633	444,361	8.15 (機関あたり平均)

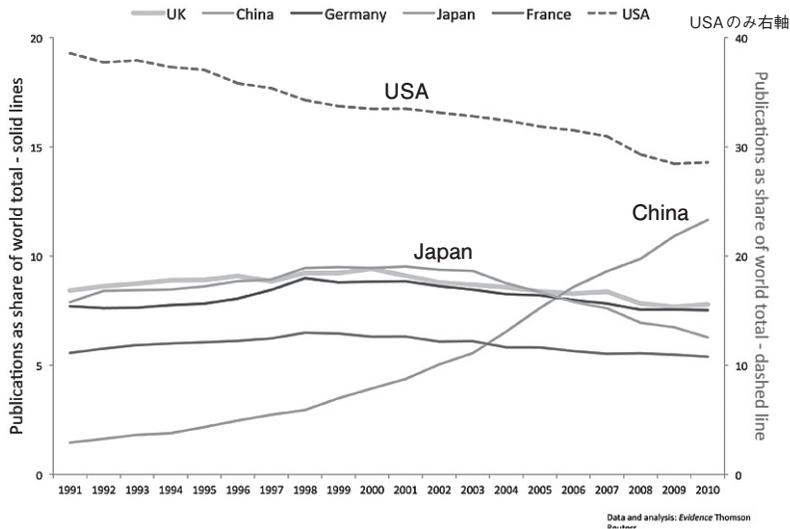
大学	出版論文数	被引用回数	平均被引用数/論文
Harvard univ.	61,866	913,950	15.5

出典：トムソン・ロイター「InCites」を基に先端医療振興財団が作成

標である。主要国の論文数シェアと被引用インパクトについては、トムソン・ロイター社のGlobal Research Report United Kingdom 2011において報告されている (Fig. 9-4, 9-5)⁴⁾。米国の論文数シェアはこの20年間トップを維持しているも

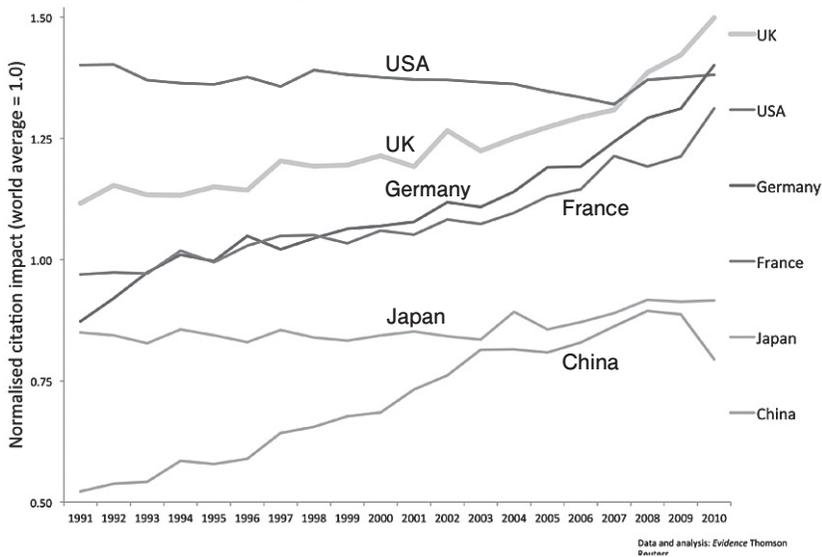
の徐々に下がっている (Fig. 9-4)。一方、中国は、目覚ましい勢いで論文発行が伸びており、2006年には英国を抜いて世界第2位となった (Fig. 9-4)。それに対して、我が国は、2003年をピークとして、現在の論文数シェアはピーク時の2/3

Fig. 9-4 主要国の論文数シェア



出典：Thomson Reuters “Global Research Report, 2011 UK”

Fig. 9-5 被引用インパクト



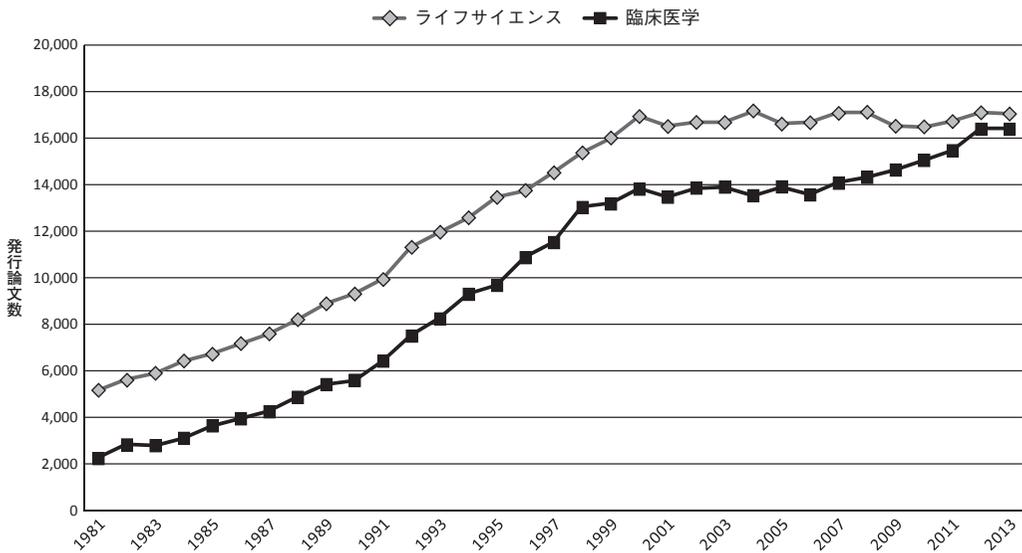
出典：Thomson Reuters “Global Research Report, 2011 UK”

程度まで減少した (Fig. 9-4). また、被引用インパクトは、米国がこの20年間一定の水準を維持している一方、英国、ドイツ、フランスは20年前から1.5倍近く伸びている (Fig. 9-5). 日本の被引用インパクトは、20年前からほぼ横ばいで変わらないのに対し、中国の伸長は著しく日本に肉薄してきている (Fig. 9-5). 以上のことから、日本のアカデミアの科学力を強化するためには、言い換えれば大学ランキングを上げるには、研究論文の絶対数を上げることのみならず、論文の被引用回数で読みかえられる研究の質を高めねばならない。そのために国レベルでの周到な戦略とオペレーションはもとより、各大学には独自の深い分析に基づく科学研究マネジメントが求められよう。

ライフサイエンス領域 (基礎科学) と臨床医学に絞った解析をすると以下のとおりである。ライフサイエンス領域として、ここではトムソン・ロイター社の Essential Science Indicators (ESI) 分野における、生物学・生物化学 (BIOLOGY & BIO-CHEMISTRY), 免疫学 (IMMUNOLOGY), 微生物学 (MICROBIOLOGY), 分子生物学・遺伝学

(MOLECULAR BIOLOGY & GENETICS), 神経科学・行動学 (NEUROSCIENCE & BEHAVIOR), 薬理学・毒理学 (PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY), 精神医学/心理学 (PSYCHIATRY/PSYCHOLOGY) を指す。日本のライフサイエンス領域の論文数シェアは、1981年から2000年までは順調に伸びており、2000年には1981年の4倍強になっている (Fig. 9-6). しかしながら、2001年からは論文数が殆ど伸びず、今日にいたっている (Fig. 9-6). 一方、臨床医学 (トムソン・ロイター社の InCites[®]において Clinical Medicine を指す) の方は、ライフサイエンス領域と同様に1981年から2000年まで順調な上昇を示し、論文数は1981年の7倍に到達した (Fig. 9-6). また、2000年から2006年までは横ばいの状態であったが、2007年から上昇に転じてその後順調に伸びている (Fig. 9-6). それに対し、ライフサイエンス領域は、日本が強いとされてきた領域であるが、論文数シェアは2000年以降、今日まで低迷を続けており、2012年には臨床医学に肉薄されることになった (Fig. 9-6). さらに、“科学研究のベンチマーキング2012”³⁾ によれば、日本

Fig. 9-6 ライフサイエンス領域、臨床医学領域における日本の論文数



出展：トムソン・ロイター「InCites」を基に先端医療振興財団が作成

は環境・地球科学以外の7分野（化学，物理学，計算機・数学，工学，臨床医学等）で論文数の国際的シェアが低下し，特に「基礎生命科学」の論文数の減少と「材料科学」のTOP10%補正論文数が減少していることが問題点として指摘された³⁾。すなわち，日本の科学力の低下は，応用科学より基礎科学に顕著に見られている。基礎科学はすべての科学のベースであり，科学力の強化策は基礎科学にこそ重点を置く必要がある。ライフサイエンス領域では，疾患実体の解明に一層の注力を要する。現代の高度に精密な観測・計測・同定技術は，もし，科学的問いかけが正鵠を射ているものならば，必ずその問いかけに答えてくれるであろう。最新のゲノム／プロテオーム／メタボローム等，高度な解析技術と大規模臨床データ解析を駆使して，それらの疾患の病因，病理発生，病型・病態，病期，そして予後因子等を一つ一つ深耕して，本質に迫っていくことができる。それらによってより精度の高い診断法が確立し，より精密な疾患実体の分類が可能になり，新たなより効果的な治療法の開発研究に繋がり，強力な知財を伴った，画期的なイノベーションの創出に結びつくだろう。ライフサイエンス領域は，臨床医学を革新するエネルギーである。基礎から臨床まで一貫した周到な科学戦略は，10年後，20年，30年後の健康寿命の延伸，すなわち要介護0社会の実現に向けての焦眉の課題である。（独）日本医療研究開発機構の下，アカデミアが一体となって，ライフサイエンス領域の強化に取り組まねばならぬ。そのための戦略として，マネジメントのノウハウの開発は急務である。

4. 持続的イノベーション創出のための施策

持続的イノベーション創出のための科学力の強化は，世界大学ランキングを上げることと事実上同義である。すなわち，論文数と論文被引用回数はランキング指標でそれぞれ30%（2指標で60%）を占めるので，研究論文の絶対数を上げることと

論文の被引用回数で読みかえられる，アカデミアの研究の量と質を向上させるために，具体的にすべきことをいくつか，以下に提案する。

我が国は，科学力の強化のために平成7（1995）年に「科学技術基本法」を施行し，大学等の研究機関の強化を国の責務とした。しかしながら，具体的な方策を示さず，20年間予算投入を続けた成果には，一部を除いては甚だ疑念を抱かざるを得ない。それでも，「科学技術基本法」は，科学・技術力の強化の重要な視点を多く提示している。例えば，①多様な研究開発の均衡のとれた推進，②研究開発に係る情報化の促進，③研究開発に係る交流の促進，④研究開発に係る資金の効果的使用，⑤国際的な交流等の推進，⑥科学技術に関する学習の進行等である。このように法整備を行ってまでも進めてきた政策にもかかわらず，成果が上がらないのは，科学というものの深い理解の欠如に加えて，経営不在，分かりやすくいうと目標設定がなく，プロジェクトマネジメント（PDCA）が不在ゆえの当然の帰結である。

本教本では，①の方策として部局のみならず部局を超えた研究の棚卸をして一元管理すること（第I，II，IV章参照），②として基礎研究の一元管理を容易にするための管理システムとして基礎研究マスターの開発（第V章参照），③としてR&D管理システムを用いた国による研究一元管理に基づくアカデミアの研究間からシナジー効果を持つシーズの創出（下記参照），④として戦略的マネジメントによる機動的予算投入（第I，IV章及び下記参照），⑥として学部・大学での知財・論文出版戦略教育（第VI章参照）を提案している。なお，⑤についてはすでに文部科学省平成26年度スーパーグローバル大学等事業⁷⁾で具体策が実行に移されている。そして，何よりも重要なことは，日本再興戦略に具体的に提示された厳格なPDCAを実施することである。PDCAの具体的な適用法については，別の章で述べてきたとおりである。科学力強化のための制度的な補完策としては，平成25年12月6日の一般社団法人ARO協議会からの提言¹¹⁾がある。すなわち，1) アカデミ

アを対象とした知財戦略相談制度の創設、2)アカデミアと特許庁の人事交流の促進、3)科研費審査における特許取得の評価と特許出願費用の充当、4)外国特許出願制度の新設、5)大学におけるライセンス収入の特別会計化、6)「アジア統一特許制度」(仮称)の創設である。これらは科学力の強化のための根幹となる方策であり、技術立国・知財立国日本を再興するためにも、速やかに実行に移すことが望まれる。

研究の質の向上のための方策としては、まず、すべての研究に対して特許の三原則である「新規性、進歩性及び有用性(研究分野によっては必ずしも直接的/応用的であるとは限らない)」(以下、「三原則」)の観点を導入し、それに照らして研究の画期性を求める。目標(Exit)として特許取得、論文出版を設定し、特許取得できないようなタイプの研究であれば論文出版をExitとして設定する。マネジメント側は、その観点から第V章で示した基礎研究マスター等を用いてマイルストーン(三原則の確認、特許出願、論文出版、論文被引用回数等)を設定し、その内容及び進度により研究を選別し、資金及び人材を集中させることである。すなわち、ライフサイエンス領域の場合、基礎、臨床に係わらず、すべての研究を基礎研究マスター等の適切な登録システムを用いた登録を奨め、科研費等の予算請求時には、それに基づいて申請することも一つの策と考える。なぜなら、審査側はそのシステムを利用して申請された研究を三原則を含めた観点から採択し、研究内容・段階に従って予算配分することが可能となるからである。一方、研究者自らは、自身の研究に対して三原則の観点から、研究を選別し、深化させ、発明を創出するための標となる。そうすることで、優れた研究が育成でき、人材が集中し、研究が加速することが期待される。また、研究は新たな研究を生むことから、点が線、次に面になり、更には立体的にサイエンスが深化・発展し、イノベーション創出の巨大な“泉”になることが期待される。それに伴い、優れた知財が創出するとともに、自ずと論文数と論文被引用回数が増加することに

なるだろう。このとき、それを支援する側は上章(第I、IV章参照)で述べたように、実施されている研究に優先順位を付け、予算を柔軟かつ機動的に投入する戦略的なPDCAで裏打ちすることが必須である。

いま一つは、上記③のシナジー効果の創出である。これは、いわば面から始まるアプローチであり、第V章に示したR&Dパイプライン管理システムを用いた開発研究の一元管理が前提である。例えば、国として一体となり、基礎研究及び臨床研究を一元的に総覧することにより、シナジー効果が見いだされる可能性のあるテーマを選択する。次に、選定されたテーマごとに関係する研究者がワークショップを開き、情報を共有するとともに日本のアカデミアの英知を結集して徹底的な科学対話を行うことで、確実にいくつもの共同研究開発テーマが浮かび上がるだろう。これは、我々がこれまで行ってきたPDCAマネジメントによって培われた経験から断言できる。この“ナレッジ結合マネジメント”を合理的に進化させることが可能である。そのノウハウについては、稿を改めて論じたい。そのような、創造力開発マネジメントによって、日本のアカデミアが有機的に連携した知財創出が可能になる。これはR&Dパイプライン管理システムというITソリューション(第V章参照)ならびに文科省と厚労省のプロジェクトで構築した日本AROネットワークという基盤(第II章参照)の存在ゆえに、可能になることである。

5. おわりに

文科省橋渡しプログラムをはじめとする文科省と厚労省のプログラムが推進され、漸く、我が国のアカデミアは、薬事法に基づく研究開発を身に付け、我が国にイノベーションを創出するR&Dパイプラインが確立した。いくつかの分子標的薬/抗体医薬開発に見られるとおり、我が国のアカデミアの発見・発明力は世界をリードするポテンシャルがあり、産業界の医薬品開発力も世界の第

三位を占める。この事実がある一方で、莫大な予算を国が投資してきたにもかかわらず、文科省や厚労省の一部のプロジェクト以外は、科学・技術の育成に対して十分貢献しているとは言えないのが現状である。

本教本では、(独)日本医療研究開発機構による予算の一元管理の下にPDCAマネジメントの必要性を説き、具体的な方法を紹介した。また本章では、「学問は器械道具の如く一地より他の地に運送す可き者に非ずして、有機体なり、生物なり。此生物の趣旨をして萌芽し生長せしむるには、一種特異の雰囲気なかる可からず」⁵⁾との観点から、持続的イノベーション創出を支える科学力を強化するために、基礎研究、特にライフサイエンス領域の育成・充実・質向上のための基本的条件等を極めて簡単に論じた。

本稿が、科学力、技術開発力強化のための真剣な議論の糸口ないしはたたき台になれば、幸いである。

文 献

- 1) Die Freie Vereinigung für technische Volksbildung. Eine Zuschrift des Professors Dr. Einstein an die Vereingung. Wien, 23, Juni 1920. In: ジョン・スタチュエル, 編. 青木 薫, 訳. アインシュタイン論文選択「奇跡の年」の5論文. 筑摩書房; 2011.
- 2) 科学技術基本法 (平成七年十一月十五日法律第百三十号) [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H07/H07HO130.html>
- 3) 阪 彩香, 桑原輝隆. 科学研究のベンチマーキング 2012—論文分析でみる世界の研究活動の変化と日本の状況—. 2013年3月.
- 4) Thomson Reuters. Global Research Report United Kingdom. October 2011.
- 5) 森 鷗外. 洋学の盛衰を論ず. 鷗外選集第34巻. 小倉偕行社; 1902.
- 6) 首相官邸. 日本再興戦略 [cited 2014 Aug 8]. Available from : http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf
- 7) 文部科学省. 平成26年度スーパーグローバル大学等事業「スーパーグローバル大学創成支援」公募要領～我が国社会の国際化を先導するグローバル大学30校を創成～.
- 8) British Pharmacological Society. Drug Discovery of the Year awarded to team behind trametinib; 2013 Dec 19 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.bps.ac.uk/details/news/5650001/Drug-Discovery-of-the-Year-awarded-to-team-behind-trametinib.html>
- 9) Cancer Immunotherapy : This year marks a turning point in cancer, as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off—even if the future remains a question mark. *Science*. 2013 Dec 20 ; 342 (6165) : 1432-3.
- 10) 八木 宗, 岩井高士. 研究開発型製薬企業の国際競争力と成長戦略. 医薬産業政策研究所 リサーチペーパーシリーズ. 2010年3月 (No.49).
- 11) 一般社団法人 ARO協議会 [cited 2014 Aug 8]. Available from : <http://www.aro.or.jp/> (2013年12月12日提言.)

* * *

おわりに

福島 雅典

2015年度よりわが国はまったく新しい体制で健康・医療分野の研究開発に臨むことになる。キーワードはPDCA, 一元管理, 一貫管理。本編ではそのために何をどのように為せばよいか, 過去10年にわたって, 文部科学省と厚生労働省によって進められてきた, がんトランスレーショナル・リサーチ事業, 橋渡し研究支援推進プログラム, 橋渡し研究加速ネットワークプログラム, 難治性疾患克服研究事業, 早期・探索的臨床試験拠点整備事業, 臨床研究中核病院整備事業で培った知識とノウハウを可能な限り記したものである。

メッセージは極めて単純である。ファンディング・エージェンシーたる日本医療研究開発機構が適切にデザインされた科学研究費の公募要領と申請様式, レギュラトリサイエンスに則した厳格な審査, そして厳格なプロジェクト・マネジメントを適用するならば, わが国は世界最強のイノベーション創出国家となるであろう。本編を読まれる方々はかつての大学の開発研究に関する認識, 1. 日本では新規医薬品・医療機器開発はうまくいっていない。特に日本の再生医療開発・機器開発は遅れている。2. その原因の一つとして, 日本の法律・制度に問題がある。3. わが国の研究開発予算は少なすぎる。4. そもそも大学での新規医薬品・医療機器開発治験はムリ, 大学からのイノベーション創出はムリである。5. アカデミア発シーズは市場規模の小さいニッチばかりで, ブロックバスター級は到底望めない。これら全てが真っ赤な嘘であることを, 漸く覚るであろう。

ならば, 1. 拠点に限らず多くの大学には重要な発見・発明が在る。2. 当該大学法人はそれを把握して, その価値を正しく評価し, 知財権の確保と管理を的確に責任をもって行うようにする。3. 大学法人は重要な発見・発明を同定し, その開発を責任をもって支援し推進できるようにする。大学にある発見・発明を新たな治療戦略として, 新しいvisionを想像・創造して, 開発を進める。4. 日本の企業は, 大学研究者による発見・発明の意義, その発展性を正しく評価して, 見抜く能力を備えるようにする。5. 3.と同じく, 国としてのそれを行えるようにする。

以上のことを, 大学も企業もよくよくわきまえて, 為すべきことを一つ一つ明らかにして断固やり抜けばよい。脚下照顧。我々は実学・実業に生きるのである。