

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

循環器病疾患領域における  
大規模臨床研究の手法に係る研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 晴子

平成19(2007)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

循環器病疾患領域における  
大規模臨床研究の手法に係る研究

循環器疾患領域における大規模臨床研究の手法に係る研究  
大型臨床試験実施における研究者教育の重要性：米国の例を参考に

主任研究者 山本 晴子 国立循環器病センター臨床研究開発部 臨床試験室長

研究要旨

循環器疾患領域における大規模臨床研究を本邦で実施する障壁を検討した。米国との比較において、わが国で二重盲検化された試験が0である状況を鑑み、大規模臨床試験の実施体制について検討した。米国では臨床試験実施に向けた現実的な計画作成と資金提供が行われており、研究者への教育の機会も多い。研究者の医療施設における雇用制度や医療保険制度等の違いはあるものの、大規模臨床試験をわが国でも実施し成功させるために、参考とすべき点が多々あると思われた。また、今後わが国において研究者向けに大規模臨床研究に関する教育を行う場合には、このようなノウハウ的な教育内容も盛り込む必要があると考えられた。

A. 研究目的

昨今、わが国における治験を含む臨床試験の重要性が認識されてきている。しかし、臨床試験を自立的に計画・実施するノウハウが不足したなかで、不完全な計画や実施体制が散見され、資金不足、人材不足、データ不足などにより予定の結果を得られないままに中断、終了する研究も後を絶たない。一方で、特に生活習慣病領域における診断・治療ガイドラインの作成において、わが国固有のエビデンスの欠落は著しく、生活習慣の大きく異なる欧米のエビデンスを参考にせざるをえない状況が持続している。このような状況を打開し、生活習慣病領域において、より効果的な治療方針を提示するために必要となるエビデンスはなにか、そのために適切な臨床試験計画はどのようなものか、どの程度の資金、期間、及び人材が必要か等を調査、検討した。なお、本研究計画時には、必要なエビデンスに関するリストを作成し、現時点で重要かつ実施可能な臨床試験を選択し、具体的な試験計画及び実施体制の提案を行う予定であった。しかし、現状ではあまりにもわが国固有のエビデンスが乏しいため（戸高による分担研究報告書参照）、特定の臨床試験計画の提案

は断念し、大規模臨床試験を数多く実施している米国の実施体制調査を主として行った。

B. 研究方法

米国の主要大学における臨床研究関連部門をインターネットで検索し、研究者を対象とした情報提供を豊富に実施している大学を調査した。調査内容は、わが国で特に不足していると思われる、臨床試験実施における実際的な準備、特に人材や資金に関わる情報提供に焦点を絞った。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト・動物を対象としないため倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. Duke Clinical Research Institute における臨床研究に関する教育体制及び研究者向け情報提供

Duke Clinical Research Institute (DCRI)は、世界最大の Academic Clinical Research Center として知られ、数々の循環器領域における臨床試験の実施でも有名である。1969年に Duke

University Medical Centerにおける冠動脈造影検査データベースを作成したことに端を発し、DCRIの設立とともにデータマネジメント、統計解析、心血管疾患データバンク等の活動を行ってきた。現在では、臨床試験の立ち上げから実施、終了後の解析、結果の発表にいたるまで臨床試験（研究者主導および企業主導のいずれも）の全てをマネジメントする巨大組織となっている。現在、職員数は930名以上（うち180名はfaculty member）、循環器領域を含む20の疾患領域にわたり、国際共同で各種の臨床試験を実施しており、全世界で573400名以上の被験者を試験に登録してきた（<http://www.dcri.duke.edu/index.jsp>）。

研究者向けの教育コースとして、米国NIHと共同でClinical Research Training Programを実施している。これは、臨床研究に関する単位制教育コースであり、規定の単位の修了によりSchool of Medicine at Duke UniversityのMaster of Health Sciences in Clinical Researchの取得が可能である。教育コースはDCRI構内で実施されるが、同時にNIHのClinical Center内においてteleconference形式で実施される

（<http://crtp.mc.duke.edu/>）。

既に臨床研究に携わっているか携わろうとしている研究者に対しては、“Keys to Building a Successful Research Site”という冊子が提供されている。この冊子の内容については後の項で詳述する。

## 2. University of Washington UW Medicine における研究者向けセミナー

UW Medicineは、University of Washington School of MedicineとUniversity of Washington Medical Centerを初めとする数箇所の関連病院を統合する大学内組織である。臨床関係の部門としてはOffice of Clinical ResearchとClinical Research Budget & Billing Officeがあるようである。そのうちOffice of Clinical Researchではインターネット上で“Clinical Trials Handbook”や“ThINK Series”と題した研究者向けセミナー

で使用された資料を提供している（<http://www.uwmedicine.org/Research/ClinicalResearch/>）。特にThINK (The Investigator Needs to Know) Seriesは、資金計画の立て方、被験者リクルート戦略、地域の医療機関との協力関係、利益相反への対処等、研究者が臨床試験を計画・実施する際に直面する問題に関する研修内容となっている。

## 3. 臨床研究に関する資金計画を含む実際の教育内容について

DCRIにおいてもUW Medicineにおいても、臨床研究を開始するにあたり、研究者がどのように資金計画を立てるべきかを、実際的な視点から詳細にわたり教育している。

DCRIが研究者に提供している“Keys to Building a Successful Research Site”では、“Managing the Study Budget”として、研究資金計画の立て方や管理のしかたを記載している。そこには、契約内容について確認すべき事項（IRBの審査費用を誰が払うか、被験者登録のどの時点を持って支払いが生じるか、スタートアップの費用を前払いにしてもらえるかなど）、プロトコルで規定されている検査等のコストの計算方法、研究コーディネーター等の人件費の計算方法、被験者の状況によってかかる可能性のあるコスト（外来患者であれば、診察室のルームチャージなど）への注意など、各種費用の具体的な積み上げ方と計算方法、契約書内容の確認などがコンパクトに記載されている。また、資金以外にも、研究コーディネーターの業務の種類と研修方法及び給与の計算方法、被験者の募集方法（およびスクリーニングの重要性など）、プロトコルのチェックポイント、研究実施環境（診察室や検査室の準備から研究コーディネーターの仕事場所の確保まで）などが記載されている。主として、商業ベースの臨床試験に参加を希望する施設の研究者へのガイドブックといった趣旨の冊子であるが、自主臨床研究の準備にあたって大いに



参考になる内容と思われる。

UW Medicine の ThINK Series は、NIH 等のグラントを取得した（もしくは取得しようとする）研究者に対する一連のセミナーと思われる。その中の”Financial Considerations in Clinical Research”では、臨床研究を始めるにあたり、ゼロから資金計画を作成するための考え方が示されている。その中では、研究者に対して「自分が診察室で何をして何にさわり、誰に話しかけ、どんな資源を使用しているか」を考えることで、研究に必要な資金を積み上げることを提案している。また、研究の各段階でかかる費用として、立ち上げ段階では研究スタッフが種々の立ち上げ活動（各種書類作成、参加施設の準備と訪問、研究会議の開催）に携わる時間とその費用、IRB 審査費、旅費などのコスト、患者募集時にはスクリーニングコストや研究スタッフの各種活動にかかる時間、必要物品のコスト等がかかること、患者の診療費のうち研究費で支払う部分と通常の診療費として保険でまかなわれる部分の切り分け（これについては後述）、さらに施設に払うべき Overhead の計算などが挙げられている。また、研究途中において資金収支状況のチェックをするよう勧めている。このセミナーを通じて、臨床研究における研究費の明朗会計と適切な資金計画が臨床研究の成功の鍵であることを研究者に示している。

#### 4. 臨床研究における研究費と医療費の切り分けについて

UW Medicine の ThINK Series の別のセミナーでは、臨床研究に参加した被験者の診療費の切り分けに関する米国の制度が紹介されている。”National Coverage Decision”と呼ばれる制度であり、適用される臨床研究は、「研究で利用される治療的介入が、被験者の予後を改善させる可能性がある」、「科学的エビデンスにより支持される」、「臨床的疑問に答えるのに適切なデザインである」、「研究を成功させる能力のある研究者或

いは研究施設が実施する」などの条件を満たす必要があるが、米国 NIH を初めとした政府系機関由来の研究費を用いた臨床研究にはほぼ自動的に適用されるようである。本制度では、研究費で拠出される部分と Medicare でカバーされる部分を明確にしている。Medicare は、以下の費用はカバーしない：①研究品目そのもの、②データ収集のためにのみ必要とされる品目やサービス、③研究スポンサーが、研究に登録された患者全員に無料で提供する品目やサービス。一方、Medicare がカバーするのは以下の費用である：①臨床研究に参加しなくても提供されるはずの品目やサービス、②研究に参加する準備のためにのみ必要な、あるいは効果の確認のためもしくは副作用の予防のために必要な品目やサービス、③研究品目あるいはサービスから派生した治療で適切かつ必要とされる品目やサービス、特に副作用の診断と治療に必要なもの。

このように、被験者にかかる医療費の中で、研究費で支払われるべきものとそうでないものを明確にすることによって、研究における資金計画の立案が可能になると思われる。

#### D. 結論

米国では臨床研究が非常に盛んであり、多施設共同大規模試験が数多く計画され、実施されている。米国政府における医学領域の臨床研究開発予算もわが国とは比べ物にならない額である。しかし、臨床研究を成功させるために、単に多額の研究費を準備するだけでなく、研究費を効果的かつ効率的に使用するための様々な体制もまた、米国では整えられていることが、これらの研究機関における研究者向け研修資料より実感することができた。わが国においても、研究費と医療保険との切り分け、さらに研究準備段階における入念な研究資金計画の立案とその支援等を通じて、限られた研究予算内で各臨床研究の実施に見合うだけの研究費を適切に提供することが、多くの臨床研究を成功に導くことのできる鍵の一つになるのではないかと考えられた。

**E. 健康危険情報**

該当なし。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

①著者：論文名、雑誌名 巻(号)：ページ、発行年。

- ・ 山本晴子：医師主導治験・臨床研究への対応。月刊薬事 48(12)：1861-1866、2006.
- ・ 山本晴子：医師主導治験の考え方。呼吸と循環 55(3)：261-268、2007.

2. 学会発表

①発表者：演題名、学会名、開催地、開催日、開催年。

- ・ 山本晴子：治験活性化に向けた医療機関の取り組み：臨床研究基盤整備を中心に。治験活性化シンポジウム、東京、3月17日、2007.

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし。

# **How to Stay out of Trouble In the “Era of Compliance”**

**John T. Slattery, Ph.D., Vice Dean  
Office of Research and Graduate Education  
University of Washington School of Medicine**

**And**

**Sue Clausen**

**Associate Vice President for Medical Affairs Compliance,  
UW Medicine & Director of Compliance, School of Medicine**



# Clinical Research Budget and Billing (CRBB) Support Office

Initiated in February of 2005

- Located at Northgate
- 12 staff - 6 staff on budgets, 6 staff on billing
- Four reports since opened
- Why was this effort initiated?



# Clinical Research Budget and Billing (CRBB) Support Office

- **National coverage decision**
  - Dictates what studies can split clinical care and research costs
    - Must evaluate an item that falls within a Medicare category
    - Must not be designed primarily to study toxicity or disease pathophysiology
    - Trials of therapeutic intervention must enroll patients diagnosed with the condition (will not cover healthy volunteer studies)



# National Coverage Decision

## Eligible studies “should have the following desirable characteristics”

- The intervention under study must potentially improve the participants’ health outcome
- Well supported by available scientific evidence
- Does not unjustifiably duplicate existing studies
- Design is appropriate to answer the question posed
- Sponsored by an organization or individual capable of executing the trial successfully
- Trial is in compliance with Federal human subjects protections
- All aspects conducted with scientific integrity



# National Coverage Decision

## Automatically covered

- NIH, CDC, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), Department of Defense (DOD) and Veterans Administration (VA)-sponsored studies
- Sponsored by a group or center supported by one of these
- Trials conducted under an investigational new drug (IND) application
- Trials exempt from having an IND under 21 CFR 312.2(b)(1)



# National Coverage Decision

## Medicare will not cover:

- The investigational item itself
- Items and services solely to satisfy date collection needs
- Items and services “customarily provided by sponsors of research free of charge to anyone enrolled in the trial”



# National Coverage Decision

## Medicare will cover:

- Items or services that are typically provided absent a clinical trial (e.g., conventional care)
- Items or services required solely for the provision of the investigational item or service (e.g., administration of a non-covered chemotherapeutic agent), the clinically appropriate monitoring of the effects of the item or service, or the prevention of complications
- Items or services needed for reasonable and necessary care arising from the provision of an investigational item or service – in particular, for the diagnosis and treatment of complications



# CRBB - Budget

Goal is to develop an accurate budget of research costs

- Provides the framework for the direction of bills to the appropriate payer (research or other)
- Currently done prospectively for industry sponsored research and after the funding decision for NIH



# CRBB - Budget

## Requirements for a budget

- Knowledge that the study "qualifies"
  - Departmental determination?
- Knowledge of "standard of care"
  - Departments must provide
- Knowledge of actual clinical research costs (UWMC clinics must provide)
  - Some fraction of Medicare reimbursable cost
  - Cannot be arbitrarily discounted
  - Currently, there is no discount for use of clinical space at less than actual stated clinical research costs
- Used to build "billing grid"



# CRBB - Billing

- Research or reimbursable?
- Compare to “billing grid”
- The problem:
  - Clinic registration system overwrites payer information from one clinic visit on a given day to the next
  - Billing “chits” therefore must be identified and sorted by hand
  - Hence, UW Medical Center investment in new information technology (IT) systems



# UW CRBB problems

- Human Subjects Division (HSD): Check for consistency of consent form and protocol statements
- Office of Sponsored Programs (OSP): Seeks assurance of coverage of overrun when CRBB estimates cost of research that is substantially higher than the sponsor pays



# CRBB

- The system at Northgate is not tethered
- Departments
- UW Medical Center clinics
- Human Subjects Division
- Office of Sponsored Programs (OSP)/  
Departmental



# One Huge Concern

It is not possible arbitrarily to set clinic charges. There is a Federal rate that must be applied for a given clinic and set of services

If this is to be avoided, we must have a defensible system of reducing costs

Will require input from faculty (organized under Clinical and Translational Science Award(?) and UW Medical Center



# Thank you

Sue Clausen, Associate Vice President for Medical Affairs  
Compliance, UW Medicine & Director of Compliance,  
School of Medicine

The ThINK Series is sponsored jointly by the Office of  
Clinical Research and the General Clinical Research  
Center

Gigi Streidl, Administrative Manager, Clinical Trials,  
Office of Clinical Research and Dr. Jeffrey Probstfield,  
Professor, Medicine and Cardiology