

TOC/TK1753-20080226-Y1
NCNP

討議資料

臨床研究推進体制の強化に向けて

プロジェクト進捗報告会

国立精神・神経センター
2008年4月9日

TOC/TK1753-20080226-Y1
NCNP

本日の議題

- プロジェクトの背景と目的の再確認
- 国内外臨床研究支援組織の事例研究
- 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿
- 財務的観点から見た実施可能性
- フェーズI施設のあり方に関する考察
- CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
- 今後の検討体制

2

TOC/TK1753-20080226-Y1
NCNP

はじめに

- 平成20年度厚生労働科学研究費補助金による医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基金整備推進研究」の一環として、本年1月より治験管理室長を中心にNCNPにおける臨床研究支援室(Clinical and Translational Science Division, CTSD)(仮称)のあり方について、具体的な内容とその実現に向けた計画について検討を行ってきた
- 去る2月26日の中間報告会においては、現在の日本における臨床研究の現状と背景にある課題について確認させて頂いた上で、今後治験管理室の業務をどのように発展させ臨床研究の支援を強化していくべきか、その全体像の議論をさせて頂いた
- また中間報告以降は、以下の2点に注力して検討を進めていくことを確認させて頂いた -CTSDの「あるべき姿」と実行計画までの詳細の提案 -今後NCNP全体として検討して頂きたい課題と検討の方向性の整理
- 本日は、中間報告会以降の検討内容について、その進捗のご報告をさせて頂きたい。具体的には、国内外の臨床研究支援組織の事例研究、CTSDの具体的な組織体制とその構築・維持に必要な財源確保のあり方、および今後の検討課題と実施体制を中心にご紹介し、また医療クラスター構想の一つの柱となるフェーズI施設のあり方についても、併せて簡単に検討を行なったので、この場で共有させて頂きたい
- 本研究も2年目を迎え、今後は本日の議論の結果を踏まえて、具体的な組織体制作りに向けて活動を継続していきたい

3

TOC/TK1753-20080226-Y1
NCNP

プロジェクトの全体像

■ 中間報告以降の進捗

キックオフ (1/21)	中間報告 (2/26)	本日 (4/9)	
現状診断とあるべき姿の方向性の確認	臨床研究支援体制の具体的な設計	導入計画の確定	
導入実施			
期間	約5週間	約5週間	
活動	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究企画運営業務 研究成果の国内外ベンチマーク 研究成果最大化を阻む構造的要因の特定 あるべき姿の方向性 受託治験実施業務 国全体としての治験実施における課題の整理 治験管理室の実績と業務改善余地の特定 あるべき姿の方向性 	<ul style="list-style-type: none"> 事例研究 海外(NIMH, ARO) 国内(JCOG等) 臨床研究推進室(CTSD)の組織体制の詳細設計 必要コストの試算と財源確保のオプションの検討 体制の構築・維持に向け検討すべきNCNP全体の課題の整理 	<ul style="list-style-type: none"> 体制導入に向けた今後のプロジェクト推進体制の設計 実行グループの活動内容とスケジュール パイロット対象研究の特定 進捗管理の仕組み

4

TOC/TK1753-20080226-Y1
NCNP

本日の議題

- プロジェクトの背景と目的の再確認
- 国内外臨床研究支援組織の事例研究
- 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿
- 財務的観点から見た実施可能性
- フェーズI施設のあり方に関する考察
- CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
- 今後の検討体制

5

TOC/TK1753-20080226-Y1
NCNP

米国において4施設を訪問し、合計25名の研究者および研究実施支援者にインタビューを実施した

米国におけるインタビュー先

臨床研究者(精神科)	臨床研究者(神経内科)	臨床研究支援組織
<ul style="list-style-type: none"> NIMH (Intramural) <ul style="list-style-type: none"> Donald Rosenstein, M.D. Carlos Zarate, M.D. Jose Antonio Apud, M.D., Ph.D. Marilyn Pao, M.D. Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> Akira Sawa, M.D. Columbia <ul style="list-style-type: none"> J. John Mann, M.D. Michael F. Grunebaum, M.D. MGH <ul style="list-style-type: none"> Maurizio Fava, M.D. David C. Henderson, M.D. 	<ul style="list-style-type: none"> Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> Paul S. Lieman, M.D., Ph.D. John W. McDonald, M.D., Ph.D. Justin McArthur, M.D., M.P.H. 臨床研究者(放射線科) <ul style="list-style-type: none"> Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> Dean F. Wong, M.D., Ph.D. 	<ul style="list-style-type: none"> NIMH (Extramural) <ul style="list-style-type: none"> Richard Nakamura, Ph.D. Philip Wang, M.D., Dr.P.H. Benedetto Vitiello, M.D. Jena Baum Adam Heiler Farris Tuma, Sc.D, MHS Johns Hopkins (CTSA) <ul style="list-style-type: none"> Daniel Ford, M.D., M.P.H. Johns Hopkins (JHMI) <ul style="list-style-type: none"> Mohan Chellappa, M.D. Sanford Wu, M.B.A. Columbia GCRC <ul style="list-style-type: none"> Janelle R., M.D. David A. Diarkens, M.P.H. Henry N. Ginsberg, M.D.

6

米国主要研究施設の訪問を通じて、臨床研究を支える仕組みとして4つの成功の要因を確認した

TOC/TK153-20090226-11

NCNP

次回以降に詳細説明

米国における臨床研究支援の仕組みにおける成功要因

国による臨床研究インフラ整備支援	<ul style="list-style-type: none"> 研究費が潤沢でない小規模研究への共通インフラの提供を主な目的に、NIHが研究機関・大学に対してCTSA*やGRCRC**の設立・維持に補助金を提供 2006年のCTSA補助金制度開始以降、24の研究機関が導入しているが、そのインフラ支援内容は各施設で多様
研究ネットワークの構築・維持	<ul style="list-style-type: none"> 多施設による大規模な研究を継続的に行えるよう、研究ネットワークの構築・維持に必要なリソースが十分に確保されている 一流の首席研究者(PI)はネットワーク維持のために専門サポートスタッフ(看護師・CRC等)を雇用 NIMHは主要ネットワークの維持に補助金を支出
「事業開発」の観点からの支援	<ul style="list-style-type: none"> 国内外施設とのネットワーク構築、共同研究、インフラ/ノウハウの共有、資金調達、広報活動等において、医師ではなくビジネス経験者による事業開発支援が臨床研究の成功に寄与
研究者の育成とインセンティブ	<ul style="list-style-type: none"> 各施設において、若手研究者の研究時間を確保 研究補助金から、給与を供給 臨床研究博士課程を設立し、奨学金も付与 主任クラスの研究者については、研究者間の業績・研究費獲得競争が存在

* Critical and Translational Science Awards
** General Clinical Research Center

国の補助金によって臨床研究専門施設、General Clinical Research Center (GRCRC)が主要施設に設置され、米国の臨床研究を支えてきた

TOC/TK153-20090226-12

NCNP

GRCRC概要

- 1960年以降、NIHの補助金によって主要78施設に設置
- 臨床研究専用施設
 - 臨床研究の患者の優先的診察(外来および入院)
 - 小規模な病床数(10~20床)
 - 臨床研究に特化した専門スタッフの配置
 - 基本検査機能の一括配置によるコストの削減

空室の病床

GRCRCの研究者への提供価値

- 無料もしくは安価な施設使用料
- 専門スタッフによるサポート
- 研究者: 被験者は多く、研究設備も充実、臨床研究を優先できるのは大きな利点
- 研究者: 自分専用のインフラを持たないでGRCRCに自分のスタッフを連れてきて研究ができるのは助かる

GRCRCの課題

- 病床稼働率の維持
- 各疾患領域の更なる専門性担保
- GRCRC管理者: 病床に空きがある時には、一般病棟から被験者でなく一般患者を受け入れることで稼働率を上げている

資料: GRCRCホームページ(<http://www.gcrcc.nih.gov>)

臨床研究支援インフラの更なる充実に向けて、NIHによる新たな補助金制度 Clinical and Translational Science Awards (CTSA)が近年導入された

TOC/TK153-20090226-13

NCNP

CTSAの概要

- 2006年に主要研究機関における臨床研究支援組織設置のためのNIH補助金制度として発足
- 支給対象研究機関は2012年に60施設、年間500億円の支給を目標
- 2006~07年にそれぞれ12施設、合計24施設が現在参加
- 補助金の対象となる支援内容は施設によって様々で、定型もしくは成功モデルは確立していない

CTSAの研究者への提供価値

- 主に小規模研究における研究者へのタイムリーな専門分野の支援提供
- 研究者が必要な時に必要な支援を受けることができるインフラは研究の向上のために重要。CTSAがなかった時代には、研究者が自力で統計専門家等各分野の専門家を探す必要があつて大変だった

John W. McDonald (Kennedy Krieger Institute)

CTSAの対象となる臨床研究支援内容の例

Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> 研究実施支援 <ul style="list-style-type: none"> 補助金申請書類作成 プロトコル作成支援 DB設計・管理 研究実施用病棟 論文の作成支援 患者アドボカシー 研究ネットワーク構築 次世代主任研究者育成 	Columbia <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究PhDコース設立 奨学金の増設 ユニークな研究への補助金付与 GRCRCの拡充
--	--

補助金の対象となる支援内容は施設によって異なる

CTSAの課題

- 予算配分・支援内容のベストプラクティスの確立
- 支援対象の拡大(小規模研究以外の研究者)

資料: CTSAホームページ(http://www.ncr.nih.gov/clinical_research_resources/clinical_and_translational_science_awards/)

日本においては、特定の施設に属さず施設横断的に臨床研究支援を行う JCOGが、癌領域における臨床研究成果の向上に貢献してきている

TOC/TK153-20090226-14

NCNP

JCOGの組織

高動員人数

JCOG代表者

JCOG全体の運営方針の総括

- 運営委員会
- プロトコル審査委員会
- 効果・安全性評価委員会
- 教育研修委員会
- 監査委員会

患者登録、遷移管理、データ管理、統計管理

JCOG データセンター

データマネジメント

統計

システム

研究支援

品質保証

企画調整

監査、プロトコル作成支援等、管理・支援・業務全般

研究グループ毎に研究テーマの設定、臨床試験の計画・立案・実行を行う

多施設研究グループ(リンパ腫、胃がん等12領域)**

JCOGの研究者への提供価値

- 厳格なプロトコル審査により研究の質を確保
- 各研究室レベルでは雇用困難な生物統計専門家・データ管理機能を提供**
- 多施設実施試験の企画を支援

JCOGの課題

- キャパシティの拡充(実際にデータセンターを利用できるのは希望の1/4程度)
- 提供される機能は限定的(例: CRC等の提供は行っていない)

* 常勤1名、非常勤兼職スタッフ名
** 現在、70年の医師主導臨床試験の実施中
資料: JCOGホームページ

本日の議題

TOC/TK153-20090226-15

NCNP

- プロジェクトの背景と目的の再確認
- 国内外臨床研究支援組織の事例研究
- 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿**
- 財務的観点から見た実施可能性
- フェーズ1施設のあり方に関する考察
- CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
- 今後の検討体制

4つのステップを通じて、臨床研究推進室(CTSD)のあるべき組織体制の設計を行った

TOC/TK153-20090226-16

NCNP

組織設計の4つのステップ

	① ビジョン	② 提供機能	③ 組織体制	④ 運営の仕組み
検討課題	<ul style="list-style-type: none"> CTSDが組織として達成したい目標・ビジョンは何か 組織を設計するにあたり考慮すべき基本原則(組織要件)は何か 	<ul style="list-style-type: none"> CTSDがビジョンを達成するために持つべき機能は何か 治験管理室の既存業務・機能との間にシナジーは存在するか 	<ul style="list-style-type: none"> 機能を効率的に提供するために最適な組織構造はどのようなものか 各組織に必要な職種、人数はどのくらいか 	<ul style="list-style-type: none"> 定義される組織体制において機能を最大限発揮するために必要なコア・プロセスは何か CTSDの評価の仕組みはどうあるべきか
プロジェクトにおけるアプローチ	<ul style="list-style-type: none"> 国のナショナルセンターへの期待、また現在のNCNPの研究実施体制に関する課題をもとに、ビジョンと組織要件を検討 	<ul style="list-style-type: none"> 国内外の事例、NCNP内外関係者のインタビューを通じて支援に必要な機能を定義 	<ul style="list-style-type: none"> 組織体制のオプション抽出・評価 以下を基に必要な人員試算 <ul style="list-style-type: none"> 治験管理室における支援実績 他組織における人員配置 評価における今後の支援目標とする研究本数 	<ul style="list-style-type: none"> 3つのコアプロセス(テーマ創出支援、プロトコル支援、プロジェクトマネジメント)について詳細設計 評価の仕組みについて方向性の検討

①ビジョン
CTSDは、臨床研究支援・研究ネットワーク整備・教育を通じて日本の医療水準の向上と人材の育成に貢献する

国がナショナルセンターに期待する役割

- 国の政策医療に対する課題を解決するための組織
 - 臨床研究(治験を含む)の推進のための「統括・調整者」
 - 政策医療に対する「提言者」

NCNPの臨床研究における現状の問題

- 臨床研究に必要なインフラ・専門家の確保
- 臨床研究者の教育制度、時間の確保
- 多施設臨床試験の実施体制構築

CTSDのビジョン

CTSDは臨床研究支援を通じて、精神神経領域におけるNCNPの臨床研究の成果の最大化、更には、日本の医療水準の向上とそれに向けた人材育成に貢献する

- 臨床研究について、テーマの創出から、成果の論文化までの企画・実施を支援
 - NCNP内の各機関(病院、研究所)の双方の協力を支援し、研究成果の最大化を支援
 - 支援能力に余裕がある場合には、他施設における研究も支援
- 多施設臨床研究ネットワークの構築・研究実施支援・維持
- 世界トップレベルの臨床研究の主任研究者(PI)の育成サポート、およびCRC等支援スタッフの育成

資料: 新たな当科活性化5ヵ年計画、国立高度専門医療センターの今後のあり方についての有識者会議報告書、NCNP臨床者インタビュー、国内外KOLインタビュー、資料提供

CTSDはNCNP主導研究を中心に他施設における研究も限定的に支援する

① 高い
② 低い

支援対象	必要性	NCNPへの貢献度	CTSDが対象とすべき臨床研究の範囲(案)
NCNP単独または主導による研究	<ul style="list-style-type: none"> 現在NCNPには臨床研究実施支援のインフラが不在 NCNPの医師からインフラの整備・充実に対する要望 	<ul style="list-style-type: none"> NCNPの研究者が主任研究者として研究に参加 	支援の対象とする ・NCNP研究者の関与する研究であり、支援へのニーズが高い リソースに余裕があれば必要に応じて支援 ・NCとして、国全体への研究に貢献する使命 ・一方、他施設支援の需要を見越したリソースの確保は非効率
NCNPが参加するネットワークによる研究	<ul style="list-style-type: none"> 精神神経分野において臨床研究のネットワークは不在 一部の主要研究機関には臨床研究支援機能が存在 	<ul style="list-style-type: none"> NCNPの研究者が共同研究者、協力者として参加 	
他施設における研究	<ul style="list-style-type: none"> 一部の主要他機関においても支援組織の整備が行われている 	<ul style="list-style-type: none"> NCNPの研究者が共同研究者に含まれない試験の成果は、NCNPの成果にならない 	

CTSDの組織設計を実行する上で考慮すべき組織要件

CTSDのビジョン

CTSDは臨床研究支援を通じて、精神神経領域におけるNCNPの臨床研究の成果の最大化、更には、日本の医療水準の向上とそれに向けた人材育成に貢献する

- 臨床研究について、テーマの創出から、成果の論文化までの企画・実施を支援
- 多施設臨床研究ネットワークの構築・研究実施支援・維持
- 世界トップレベルの臨床研究の主任研究者(PI)の育成サポート、およびCRC等支援スタッフの育成

組織要件

- 結果の責任所在が明確で、公平な業績評価が行われる組織
- 内部にコアスキルを保有・育成しながらネットワークを最大限活用するリッチな組織
- リソースの利用効率が高い組織
- 外部機関に対して透明性の高い組織
- 患者の権利および倫理を重視する組織

現状の治験管理室運営からの学び

- 組織体制上、人員の所属関係・機能毎の責任分担が不明確
- 臨床研究支援における業務プロセスの流れが未定義
- 研究支援に必要な専門家が十分に確保されておらず負担が少数の個人に集中
- NCNP単独で実施できる臨床研究は限定的
 - 組み入れ可能な患者の数
 - 主任研究者(PI)の数
- 臨床研究におけるGCPとIRBへの対応が不十分

②提供機能
CTSDは臨床研究の最大化に向けて5つの機能を提供する

臨床研究支援のためにCTSDが提供すべき機能

アイデアの創出と選択	臨床研究の企画	研究実施	成果の最大化
<ul style="list-style-type: none"> ①研究企画支援 <ul style="list-style-type: none"> プロトコル作成支援 補助金申請支援 	<ul style="list-style-type: none"> ②試験実施 <ul style="list-style-type: none"> 実施手順書の作成 プロジェクトマネジメント CRC・リサーチナースの派遣 患者アドボカシー 	<ul style="list-style-type: none"> ③データ・マネジメント <ul style="list-style-type: none"> データベース設計へのアドバイス データベース・マネジメント 	<ul style="list-style-type: none"> ④事業企画 <ul style="list-style-type: none"> テーマ創出支援 大規模臨床研究ネットワーク設立・維持 教育プログラムの企画・調整 ⑤運営 <ul style="list-style-type: none"> 企業(SMO等)他施設との契約支援 特許取得支援 英文編集専門家仲介 ビジネスディベロップメント(BD)、業務管理

CTSDにおける各機能の詳細(1/3)

① 研究企画支援	<ul style="list-style-type: none"> 研究者が作成したプロトコル骨子についてのアドバイス プロトコル作成時および論文投稿時における統計学的アドバイス プロトコル作成時、施設内IRBおよび倫理委員会申請時、治験届提出時、新薬審査申請時における規制・当局対応アドバイス プロトコル作成時および試験実施時における倫理的(患者の権利、安全面)アドバイスの提供 	企画段階における研究の質とリソースの確保を支援
<ul style="list-style-type: none"> 補助金申請支援 	<ul style="list-style-type: none"> 補助金申請支援に詳しい人材の紹介・補助金申請先および申請書類についてのアドバイスの提供 会計専門家による研究予算の算出支援・補助金使用計画支援・アドバイスの提供 	
② 試験実施	<ul style="list-style-type: none"> 実施手順書の作成 現場CRCとの調整 各施設および担当医師の実施の状況確認・マイルストーンとの照らし合わせ 遅延している施設や医師への連絡・施設間調整 NCNP内においてCRC・リサーチナースの支援が必要な臨床研究者への人材派遣 CRC・リサーチナースへのプロトコルの教育 CRC・リサーチナースの相談窓口 	プロジェクトマネジメントおよびCRC派遣等を通じて、研究の円滑な実施に貢献
<ul style="list-style-type: none"> 患者アドボカシー 	<ul style="list-style-type: none"> プロトコル作成時および試験実施時の患者権利の保護の観点に臨みたアドバイスの提供 トラブル発生時の仲裁 	

CTSDにおける各機能の詳細(2/3)

③ データ・マネジメント	<ul style="list-style-type: none"> データベース設計へのアドバイス <ul style="list-style-type: none"> 試験実施前にデータベースを構築する際に、後に行うデータ解析や結果分析の効率を考慮したアドバイスを提供 データベース設計の専門家との紹介 多施設共同研究の場合、施設間のネットワーク構築支援 データベース・マネジメント <ul style="list-style-type: none"> 試験実施時に回収されたデータのデータベースへの入力 データクレンジング データ入力中の異常値の検出および異常値が発見された際のクエリー発信 	研究における正確なデータ管理・分析に貢献
④ 事業企画	<ul style="list-style-type: none"> テーマ創出 <ul style="list-style-type: none"> 多施設ネットワークを利用した新規試験テーマ探索のための学会でのワークショップの開催 国内外Key Opinion Leader(KOL)への面会のセッティング 大規模臨床研究ネットワークの設立・維持 <ul style="list-style-type: none"> 多施設実施試験中に構築された物理的および人的ネットワークの、次の試験開始までの維持支援(コンタクトの維持、定期的な施設の視察) ネットワーク内施設の試験支援およびそのネットワークで新たに試験を行う際の施設の取捨選択支援 教育プログラムの企画調整 <ul style="list-style-type: none"> 医師・CRC・リサーチナースへの教育プログラムの提供・外部研修機関紹介・参加調整 	更に質の高い研究の創出および成果の最大化に向けた支援を行うための新規企画を立案・実施

CTSDにおける各機能の詳細(3/3)

⑤ 運営

- ビジネスディベロップメント(BD)**
 - CTSDの臨床研究支援体制の強化、支援サービスの質の向上に向けた全体の戦略立案および新規事業開拓
- 業務管理**
 - CTSDの予算の立案および実績管理
 - 各プロトコルへのリソース配分計画立案および実施モニタリング
- 外部機関との仲介・契約支援**
 - 企業・外部機関との契約・交渉支援および専門家(弁護士)の紹介
 - 特許に関するアドバイス提供および専門家(弁護士)の紹介
 - 論文作成に特化した外部英文編集専門家の紹介・斡旋

臨床研究の内滑な進行のための間接的・中長期的視点での支援

19

③組織体制

CTSDは責任の所在の明確さ、外部からの業務の透明性を重視し、支援対象別の組織体制を最終的には目指すべきではないか

オプション①: 支援対象別組織

長所

- 業務内容と達成目標の異なる研究・治験各業務の責任の所在が明確
- 臨床研究支援にかかる予算要求、受託治験の費用請求に透明性
- 臨床試験実施業務のリソース効率が悪い
- 研究企画・データ管理について研究・治験業務間でのシナジーが創出しにくい
- 研究・治験にそれぞれ責任を持つ人材の確保が困難

短所

- 人員補充時には望ましいオプション
- リソース効率、2つの業務間のシナジーに関わる課題は運用面で対応可能

オプション②: 機能別組織

長所

- 各プロジェクトの全体責任者があいまいで、結果として全体責任が室長に集中
- 対外的に研究・治験業務の切り分けが不明確(本省、製薬企業、他の研究機関等)

短所

- 人員補充までの過渡期においては、室長の全体責任の下、この体制での運用が実質的ではないか

20

受託治験・臨床研究支援を行うためには2012年までに50人程度の人員が必要(FTE)

	CTSDにおいて必要な人員*		
	2008年度	09	12
室長			
室長秘書			
臨床研究責任者			
臨床企画支援	0.0	1.6	3.3
臨床試験実施	1.2	5.6	10.0
データ管理	1.0	3.8	6.6
事業企画	3.0	3.0	3.0
小計	5.2	14.0	23.9**
受託治験責任者			
臨床試験実施	6.0	6.8	9.5
受託治験管理	6.0	6.8	9.4
小計	12.0	13.6	19.9**
運営	1.0	1.2	1.5
合計***	20.2	30.8	47.3

* NCI/NP内部で雇用する人員を試算(外部協力者を含まず)
** 臨床研究責任者、受託治験責任者(各1FTE)を差引
*** 室長、室長秘書(各1FTE)を含む

21

④運営の仕組み

研究成果の最大化のために特に重要なCTSDの業務はテーマ創出支援、プロトコル支援、プロジェクトマネジメントの3つ

プロセス	現状	CTSDが支援する業務	研究成果へのインパクト
① テーマ創出支援	研究者が過去研究、自発的な問題意識等から自主的にテーマ創出	研究者間の交流、研究開発情報提供等の環境整備を通じ、研究テーマや共同研究の創出を支援	体系的な支援を行うことで、潜在的な研究テーマをこれまで以上に創出することが可能
② プロトコル支援	室長と一部の外部協力者に助言機能が集中 支援内容は依頼に基づき室長が決定	プロトコルの各要素に対し、それぞれ専門家が助言を実施 委員会を設置し、客観的基準で支援対象テーマを決定	試験の成功確率、研究結果の質が向上 支援対象の選定プロセスを通じて優先テーマに十分なリソースが確保される
③ プロジェクトマネジメント	多施設横断プロジェクトマネジメントの重要性を理解し、実行できる主任研究者(PI)は限定的	多施設研究に対しプロジェクトマネジメント機能を提供 - 体制構築 - 多施設コーディネーション - 進捗・質の横断的管理	施設間のバラツキを減らしデータの質向上 試験期間の最適化による研究成果の早期発表および臨床への応用

22

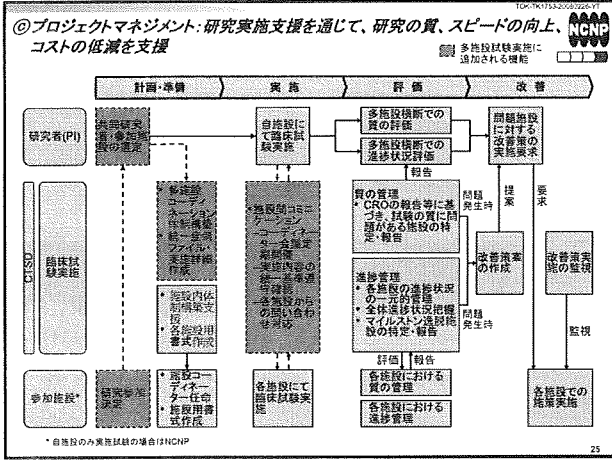
② テーマ創出支援、質の高い研究テーマの創出に貢献

支援内容	具体的な例	支援の時期・頻度	
基礎研究からの橋渡し支援	NCNP基礎研究者との交流	神経研究所主催の発表会の開催 インフォーマルな定期情報交換・交流会の開催	3~4ヵ月に1回 月1回
	外部基礎研究者のニーズ発掘	外部基礎研究者からの臨床研究テーマ公募の実施 理研等主要基礎研究機関との交流会	年1回 年2回
臨床研究者間の交流機会の創出	国内の学会・研究会を通じた交流	学会、研究会においてテーマ創出ワークショップの開催	主要学会毎に開催
	海外研究者との交流	海外ARO視察・情報交換ツアーの実施	年1回
関連情報の収集・分析	臨床研究実績の調査	創出されたテーマに関連した過去の研究をコクラン等を用いて調査	必要時
	臨床ニーズの分析	疾病人口・治療法の有無等から臨床ニーズの分析	年1回 テーマ公募に合わせ実施

23

⑥ プロトコル支援プロセス: 研究企画支援グループの事前助言、および採択委員会での議論を通じて、研究の質の確保とリソース効率の最大化を実現

24



CTSDIにおける業績評価の仕組みを整備することで、モチベーションの向上を図るとともに結果責任を明確化する

CTSDIにおける評価制度のあるべき案(案)

独立行政法人化前(～2009) 既存の枠組みの中で運用可能な評価制度の実施

独立行政法人化後(2010～) 新たな枠組みで可能になる評価制度の検討

評価基準

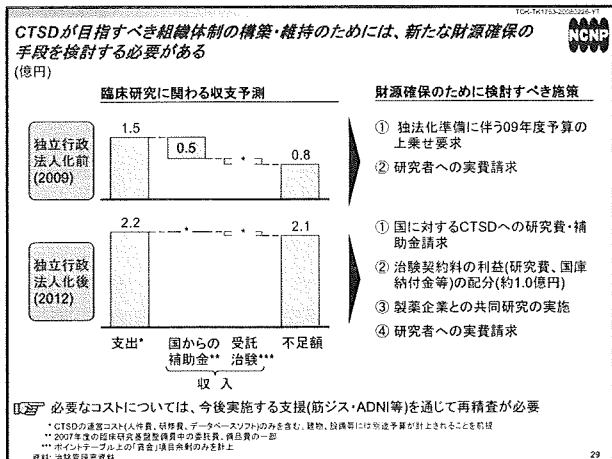
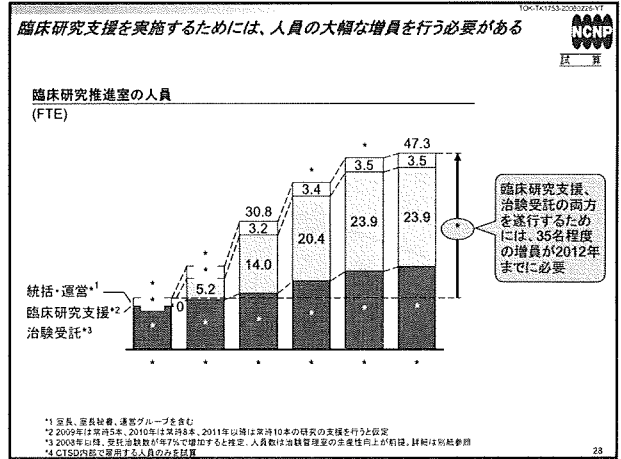
- CTSDI全体、各業務グループについて、定性的評価基準を導入
 - 目標の達成状況
 - 支援を提供した研究者、ネットワーク施設からのフィードバック
 - 学会・研究会等からの認知度
 - スキル・行動等
- 独法化後、NCNP全体の評価に定量基準が導入されることを踏まえ、CTSDIにも左記定性的基準に加え定量基準を導入
 - 臨床研究支援、企業主導治験の受託実績およびパフォーマンス
 - CTSDIの収支等

評価の反映

- CTSDI全体および各業務グループに対し、評価に基づいた人事・給与等に関与しない褒賞制度を導入
 - NCNP幹部による表彰
 - 院内広報誌への掲載
 - 海外研修・学会参加
 - 慰労会の開催等
- 組織全体への評価に加え、室長、各業務グループ責任者および担当者の個人にも評価の反映
 - 左記褒賞制度に加え、人事・給与に直接関わる褒賞制度を導入
 - 職務レベル、昇進
 - 給与・賞与等

26

- 本日の議題
- プロジェクトの背景と目的の再確認
 - 国内外臨床研究支援組織の事例研究
 - 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿
 - 財務的観点から見た実施可能性
 - フェーズ1施設のあり方に関する考察
 - CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
 - 今後の検討体制
- 27



- 本日の議題
- プロジェクトの背景と目的の再確認
 - 国内外臨床研究支援組織の事例研究
 - 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿
 - 財務的観点から見た実施可能性
 - フェーズ1施設のあり方に関する考察
 - CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
 - 今後の検討体制
- 30

フェーズ I 施設のあり方に関する考察の背景とまとめ

背景

- これまでNCNPにおける企業主導フェーズ I 試験の受託実績は限定的
- そうした中、フェーズ I 試験受託業務は、新設される「医療クラスター病棟」の主要事業のひとつと位置づけられている
- 一方、フェーズ I 試験の受託事業は、CTSDIにおける臨床研究支援体制構築に関する検討と関連が深い
- そのため、今回の基礎整備事業の中で、フェーズ I 事業のあり方についても簡単に考察を加えた

フェーズ I 事業に関する考察のまとめ

- NCNPのフェーズ I 施設においては、神経・精神領域において医師主導試験に加え、患者を対象とする企業主導試験を実施することが望ましいと思われる
- NCNPのミッションに合致
- 患者対象試験へのニーズが増加見込み
- 患者対象試験実施可能な競合施設が稀少
- 患者単価が高い
- 必要なコストをカバーするためには、年間4~6治験薬(全試験の40~60%)の企業主導試験を受託することが必要と試算される

31

NCNPのフェーズ I 施設は、精神・神経領域の患者対象試験、および医師主導フェーズ I 試験を受託することが望ましいと思われる

ミッションとの整合性	市場規模 (プロトコル数)	NCNPの参入の容易さ	収益性 (1日当たり試験者単価)	
精神・神経領域 (患者対象)	● 医学的必要性が高い	● 10件/年程度	● 既存施設で患者に対応できる施設がほとんど存在しない	● 30~45万円
精神・神経領域 (健康者対象)	● 民間施設にて実施可能	● 10件/年程度	● 多くの既存施設で実施可能 ● 差別化(健康者プールの充実)が困難	● ~20万円
精神・神経領域 (医師主導)	● 臨床研究を強化していく上で重要	● 0~3件/年程度	● 受託可能施設がほとんど存在しない ● NCNP主導試験はすべて受託可能	● 実費で引き受ける必要
精神・神経領域外 (健康者対象)	● NCNPが注力する疾患分野ではない	● 200件/年程度	● 他疾患領域試験の実施経験がない ● 差別化(健康者プールの充実)が困難	● ~20万円
Genericの同等性試験	● 医学的必要性が低い	● 200件/年程度	● 差別化(健康者プールの充実)が困難	● 10~15万円

32

フェーズ I 試験は今後、年10%程度で増加すると予測される

過去5年の急成長

- 他国で先行開発された新薬の国内での開発
- 国際共同試験によるフェーズ I の実施
- 改訂GCP対応により遅延した開発の再開

今後の成長鈍化

- 米国での過去3年のフェーズ I 届出数の伸びが鈍化**
- ドラッグラグの解消

過去5年の急成長

- 他国で先行開発された新薬の国内での開発
- 国際共同試験によるフェーズ I の実施
- 改訂GCP対応により遅延した開発の再開

今後の成長鈍化

- 米国での過去3年のフェーズ I 届出数の伸びが鈍化**
- ドラッグラグの解消

33

精神・神経分野のフェーズ I 試験は、他領域と比較して患者を対象とした試験が多く、今後も増加が予想される (100% = 6 フェーズ I 試験*)

健康者対象

- GSI-953
- SAM-531
- SAM-315

患者対象

- PF-04360365
- AAB-001 Vaccine
- Olanzapine

国内に対応可能な施設が少ないため企業側は日本での患者対象試験を断念しているが、潜在的には患者対象の第 I 相試験に多くのニーズがある

今後、アルツハイマーの抗体薬を中心に患者対象のフェーズ I 試験のニーズが増加する

34

健康者対象施設間の競争は激化し新規参入は困難である一方、患者対象施設はニーズが高く競合も実質的に存在しないため参入の余地が大きい (フェーズ I プロトコル数; 100% = 103試験; 2005)

健康者を対象とした第 I 相試験の場合、登録ボランティアを募集する必要があり、新規参入には大きな初期投資が必要

近年は新規参入の増加により価格競争が生じており、今後は競争激化による施設の淘汰が予測される

精神・神経分野の患者対象の第 I 相試験に関しては、国内に対応できる施設がほとんど存在しない

実施が容易な同等性試験においては、更に厳しい価格競争が存在

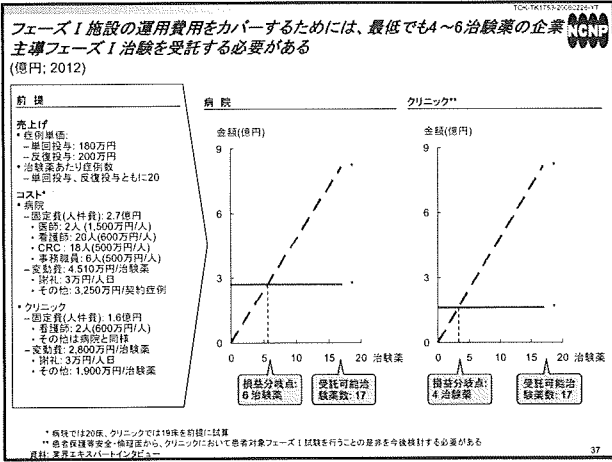
35

患者対象の試験は、健康者対象試験よりも収益性が高い

	健康者対象 単回投与	健康者対象 反復投与	患者対象** 単回投与	患者対象** 反復投与
プロトコル当たりの契約額	● 3,500~4,500万円程度	● 4,000~5,000万円程度	● 3,500~4,000万円程度	● 4,000~5,000万円程度
1症例当たりの単価	● 80~100万円程度	● 200~250万円程度	● 180万円程度	● 200~250万円程度
症例数	● 45症例 - 1ステップ当たり10症例を4~5ステップ	● 20症例 - 1ステップ当たり10症例を1~2ステップ	● 20症例	● 20症例
試験期間	● 3泊4日~5泊6日	● 9泊10日~11泊12日	● 3泊4日~5泊6日	● 9泊10日~11泊12日
患者1人当たりの単価	● 20万円程度		● 80万円~45万円程度	● 20万円程度

患者対象は競合が少ないため、本試算よりも更に高い価格を設定できる可能性もある

36

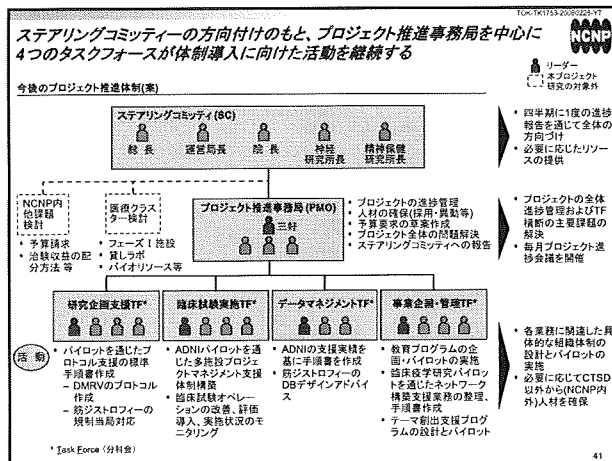


- 本日の議題
- ・ プロジェクトの背景と目的の再確認
 - ・ 国内外臨床研究支援組織の事例研究
 - ・ 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿
 - ・ 財務的観点から見た実施可能性
 - ・ フェーズ I 施設のあり方に関する考察
 - ・ CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
 - ・ 今後の検討体制

NCNP 全体の課題と検討の方向性

課題	検討の方向性(案)
・ CTSDの維持・運営費用をどのように確保するか	<ul style="list-style-type: none"> ・ CTSDの維持に必要な財源について固に提案 <ul style="list-style-type: none"> - NCNPの事業予算を請求(2009年度以降) - 新たな臨床研究基金支援事業の提案(2010年度以降) ・ 治験で発生した余剰(研究費、人件費、国庫納入金)を運営費に配分する具体的な仕組みを検討 <ul style="list-style-type: none"> - 薬剤管理費・研究費をNCNPの会計にて管理し、個々の研究者には貢献に応じて配分 - 現在の国庫納入金について別途管理しCTSDの予算に当てる ・ 研究者に対するCTSD費用の一部の課金方法を会計課と検討 <ul style="list-style-type: none"> - 各研究者の研究費からの支払い - 研究者が雇用した研究者支援スタッフのCTSDへの派遣
・ CTSDに必要な人材をどのように確保するか	<ul style="list-style-type: none"> ・ CTSD内で必要な人材については、NCNP内(NCNP病院・研究所・運営局)からの異動・併任検討 ・ NCNP病院主任研究者については、研究業務の内容に応じて外来・病棟業務の削減を検討 ・ 研究者の業績評価に臨床研究・治験への取り組みを反映させることを検討 ・ 外部研究者のNCNP病院への招聘を検討(常勤PI、非常勤職員、フェロー等)
・ 臨床研究者の研究時間・インセンティブをどのように担保すべきか	<ul style="list-style-type: none"> ・ CTSD全体の評価項目および評価結果の反映方法の明確化 ・ NCNPにおけるCTSD長の責任・権限および所属先を明確化 ・ CTSD長がCTSDスタッフの業績評価を直接行うことができる仕組みの検討
・ CTSDの支援業務の成果を最大化するために、現在の業績評価の仕組みをどのように見直すべきか	<ul style="list-style-type: none"> ・ NCNPのTMC構想の中でのCTSDの位置づけを明確化 ・ 長期的にCTSDが事業・雇用の継続性を確保するための様々なあり方のオプションを検討(NPO法人化等)

- 本日の議題
- ・ プロジェクトの背景と目的の再確認
 - ・ 国内外臨床研究支援組織の事例研究
 - ・ 臨床研究推進室(CTSD)のあるべき姿
 - ・ 財務的観点から見た実施可能性
 - ・ フェーズ I 施設のあり方に関する考察
 - ・ CTSDを超えたNCNP全体の検討課題
 - ・ 今後の検討体制



支援体制構築に向けた直近の課題一覧

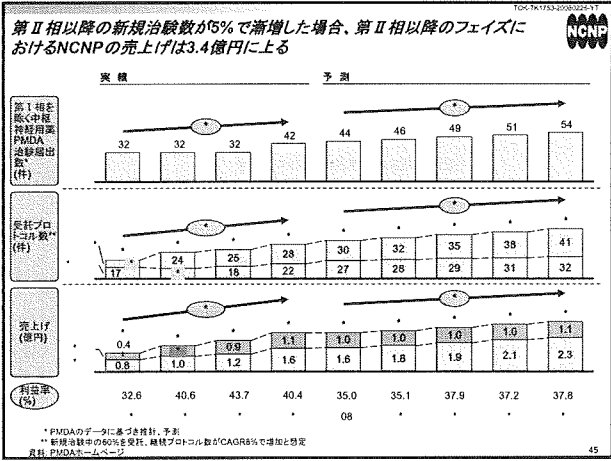
活動内容	実施期限	担当	
各TFの立ち上げ	<ul style="list-style-type: none"> ・ 事務局、全TFのリーダー、メンバーを任命 ・ キックオフミーティングの開催 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4月末 ・ 5月初旬 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMO、全TF ・ PMO、全TF
プロジェクト進捗管理	<ul style="list-style-type: none"> ・ TFリーダー定期会議開催 ・ 事務局からステアリングコミッティーへの進捗報告 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 09年3月まで毎月 ・ 四半期に一度 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMO ・ PMO
NCNP内外へのコミュニケーション	<ul style="list-style-type: none"> ・ NCNP内他部署に対するCTSD活動広報 ・ 外部研究機関への広報活動 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第1報期限は4月末 ・ 6月末 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 事業企画・運営TF ・ 事業企画・運営TF
パイロット試験を通じた業務手順・工程の検証	<ul style="list-style-type: none"> ・ 支援実施タイムラインの作成 ・ 実施予定変更を通じた業務手順・必要工数の検証 ・ 筋書支援 ・ J-ADNI支援 ・ DMRV支援 ・ 自殺予防支援、感情障害支援 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4月末 ・ 9月末 ・ 09年3月末 ・ 6月末 ・ 09年3月末 ・ 09年3月末 ・ 12月末 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMO ・ 研究企画支援TF、データ関連TF、データ関連TF ・ 臨床試験TF ・ 研究企画支援TF ・ 事業企画・運営TF
外部人材の採用・内部人材の確保	<ul style="list-style-type: none"> ・ CTSDに必要な人材の持つべきスキル検討と採用計画の作成 ・ 事業企画グループ責任者の採用 ・ 08年度中に必要な人材の確保と採用あるいは異動・併任請求 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6月末 ・ 9月末 ・ 9月末 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMO ・ PMO ・ PMO
予算請求草案作成	<ul style="list-style-type: none"> ・ 09年度の事業計画・予算請求第1案の作成 ・ 本省への予算請求に關し、運営局に対して情報・資料の提供 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5月中 ・ 第1案提出後~予算確定(8月)まで 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMO ・ PMO・ステコ

PMOおよび各TFは、そのミッションと活動内容、責任分担を明確に「活動方針書」にまとめSCと共有した上で、それに沿って着実に活動を推進していく

活動方針書のイメージ

ミッション	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究推進室の組織としての目標、TF毎のマイルストーンを設定し、進捗管理、課題の解決を行う 定期的に進捗状況、課題等をステアリングコミティに報告 コストを算出し、ステアリングコミティに財源確保を要請 必要な人材の割当出し、採用、ステアリングコミティに対し、人材確保に必要な措置を講求 	メンバー	リーダー： 三対 メンバー： XX
目的	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究推進室の組織全体としての具体的な半期毎の目標を設定する 現状に毎週目標から、TF毎の達成すべきマイルストーンを設定する 	活動内容	<ul style="list-style-type: none"> 半期に1度、全TFと進捗報告会を開催し、進捗の共有と達成目標を再確認 月1回の進捗管理会議を全TFリーダーの参加のもと開催 課題解決が必要な場合は当該TFを招集し、必要であれば総研を招き「臨床室の協力を要請し、解決を推進
達成目標の設定	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究推進室の組織全体としての具体的な半期毎の目標を設定する 現状に毎週目標から、TF毎の達成すべきマイルストーンを設定する 	プロジェクト進捗管理	<ul style="list-style-type: none"> 各TFのプロジェクトの進捗を管理し、マイルストンの達成度合いを毎月把握する 目標達成が期待される場合は速やかにその原因を特定し、解決する 必要に応じて新たにTFを立ち上げ、リーダーを任命し、重点的に課題解決に取り組む
必要な財源の確保	<ul style="list-style-type: none"> 現状に必要としている臨床研究の支援に必要な工数を算出し、XXX(財源)を確保するための確保を要請 ステアリングコミティを通じ、必要財源の確保を要請 	必要人材の充足	<ul style="list-style-type: none"> 必要な人材とその持つべきスキルを割り出し、年毎の人員充足計画を立案 必要人材確保に向けた活動、NCNP内異動・兼任等人材確保に必要な措置をステアリングコミティに承認請求

添付資料



支出計算の前提となる担当の分類および支援対象試験数

担当の分類	試験数	支援対象試験数
独立法人化前	10本	3本
移行期*	16本	5本
独立法人化後	20本	6本

注：*2009年までが移行期。2010年以降は独立法人化後とする。

NCNPのCTSDの機能を維持するために必要な人員 (1/2)

機能	役割	2008年度 (FTE)	2009年度 (FTE)	2010年度 (FTE)
統括者	CTSD全体の統括	1	1	1
	企業・外部機関との契約管理およびアドバース提供	0	0.09	0.18
	論文作成支援	0	0.15	0.3
小計		3	3.2	3.5
責任者	治験登録の統括	0	0	1
	臨床試験の実施	6	6.8	9.5
	受託治験の管理	3	3.4	4.7
	事務員	3	3.4	4.7
小計		12	13.6	19.9

NCNPのCTSDの機能を維持するために必要な人員 (2/2)

機能	役割	2008年度 (FTE)	2009年度 (FTE)	2010年度 (FTE)
責任者	臨床研究の統括	0	0	1
	臨床試験の統括	0	0.8	1.6
企画研究	統計解析担当者	0	0.5	1
	プロトコル作成担当者	0	0.8	1.6
	規制・当局担当	0	0.8	1.6
	倫理担当者	0	0.8	1.6
	補助金申請支援	0	0.05	0.09
	実施手続書の作成	0	0.24	0.48
	プロジェクトマネジメント	0	1.65	3.3
	CRC/リサーチナースの派遣	0	2.5	5
	患者権利の確保	0.2	0.2	0.2
	データベースデザインのアドバイス	0	0.3	0.6
データ関連	データベース管理	1	1	1
	データベースデザイン	0	2.5	5
専業主眼	ネットワーキングサポート	1	1	1
	ネットワーキング	1	1	1
	資金のワークショップの開催	1	1	1
	国内外KOLとの面会の機会の提供	1	1	1
小計		5.2	15.3	26.5
合計		20.2	32.1	49.9
内訳		20.2	30.8	47.3

* 員数人

TOK-FK113-200322-97

FTE計算の前提 (1/2)

機能		役職	計算前提 (FTE)	算出機根
提携運営	統括者	<ul style="list-style-type: none"> CTSD全体の統括 室長 室長秘書 	<ul style="list-style-type: none"> 試験数にかかわらず年間1人 	治験管理室実績
	運営	<ul style="list-style-type: none"> 企業-外部機関との契約支援およびアドバイス提供 契約担当者 会計担当者 	<ul style="list-style-type: none"> 1試験1週間(1試験0.03) 試験数にかかわらず年間1人 	三好さんインタビュー
臨床試験	責任者	<ul style="list-style-type: none"> 協作文成支援 治験委託の統括 	<ul style="list-style-type: none"> 1試験1週間(1試験0.03) 試験数にかかわらず年間1人(2010年から適用) 	三好さんインタビュー
	臨床試験実施	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験の実施 CRC 	<ul style="list-style-type: none"> 1人 = 40症例程度 	<ul style="list-style-type: none"> 治験管理室実績 治験管理室インタビュー
委託治験管理	<ul style="list-style-type: none"> 委託治験の管理 	<ul style="list-style-type: none"> CRC 事務員 	<ul style="list-style-type: none"> 1人 = 75症例程度 1人 = 75症例程度 	<ul style="list-style-type: none"> 治験管理室実績 治験管理室インタビュー

資料: NCNPインタビュー 49

TOK-FK113-200322-97

FTE計算の前提 (2/2)

機能		役職	計算前提 (FTE)	算出機根
責任者	臨床研究の統括	臨床研究責任者	<ul style="list-style-type: none"> 試験数にかかわらず年間1人(2010年から適用) 	三好さんインタビュー
	プロトコル作成支援	プロトコル作成担当	<ul style="list-style-type: none"> 1試験3週間(1試験0.08) 	米本さんインタビュー
企画研究	統計解析アドバイス(試験者数の算定、アウトカム指標の設定等)	統計担当	<ul style="list-style-type: none"> 1試験2週間(1試験0.05) 	米本さんインタビュー
	規制・当局対応アドバイス(IRB、治験標準の申請書作成支援)	規制・当局担当	<ul style="list-style-type: none"> 1試験3週間(1試験0.08) 	三好さんインタビュー
臨床試験実施	換算的アドバイス(患者の福利、安全面を鑑みたアドバイス)	検理担当	<ul style="list-style-type: none"> 1試験3週間(1試験0.08) 	三好さんインタビュー
	補助金申請支援	補助金担当	<ul style="list-style-type: none"> 1試験1週間(1試験0.03) 	三好さんインタビュー
臨床試験実施	実施手戻書の作成	臨床試験実施担当	<ul style="list-style-type: none"> 1試験3週間(1試験0.08) 	玉浦さんインタビュー
	プロジェクトマネジメント	プロジェクトマネジメント担当	<ul style="list-style-type: none"> 1人 = 3試験 	三好さんインタビュー
臨床試験実施	CRC-リサーチナーズの派遣	臨床試験実施担当	<ul style="list-style-type: none"> 1人 = 2試験 	三好さんインタビュー
		臨床試験実施担当事務	<ul style="list-style-type: none"> 試験数にかかわらず年間1人 	JOOGホームページ
データ関連	患者様料の保護	患者アドボカシー担当	<ul style="list-style-type: none"> 試験数にかかわらず1週間に1回 	三好さんインタビュー
	データベースデザイン	データベースのデザイン	<ul style="list-style-type: none"> 1試験4週間(1試験0.10) 	山下さんインタビュー
データ関連	データベース管理	データベースチーム	<ul style="list-style-type: none"> 試験数にかかわらず年間1人 	三好さんインタビュー
		データベース担当	<ul style="list-style-type: none"> 1人 = 2試験 	JOOGホームページ
事業企画	ネットワーク維持サポート	事業企画責任者	<ul style="list-style-type: none"> 1人 = 2試験 	三好さんインタビュー
	ネットワーク整備	企画・コミュニケーション・教育担当事務	<ul style="list-style-type: none"> 若狭1名 + 事務1名 + 教育担当1名(年間フルタイム) 	三好さんインタビュー
事業企画	学会でのワークショップの開催	教育、テーマ創出担当		
	国内外KOLとの面会の機会の提供			

資料: NCNPインタビュー、JOOGホームページ 50

臨床試験(Clinical Trial)の 実施計画書作成の手引き

Version 3.20

国立精神・神経センター病院
臨床研究支援室
治験管理室

御注意

- + 本手引きで記載されている内容は、研究対象や介入方法、実施施設からみて、記載された内容があらゆる点において正確かつ完全であると保証するものではありません。
- + 従って、当センターにて本手引きを使用した臨床研究の計画に当たっては、治験管理室に相談してください。
- + 本手引きを使用した研究計画書によって生じた不測の事故に関しては、執筆者ならびに治験管理室はその責を負いかねます。
- + 連絡先：国立精神・神経センター病院 治験管理室
Tel: 042-341-2712 (Ext. 3803) Fax: 042-346-2120
e-mail: tnakaba@ncnp.go.jp (中林哲夫)
anakagawa@ncnp.go.jp (中川敦夫)

臨床試験(Clinical Trial)の実施計画書作成の手引き

Ver. 3.20

平成20年6月1日作成 (平成21年9月1日改訂)

国立精神・神経センター病院
臨床研究支援室
治験管理室

- 本手引きは、研究実施施設の倫理委員会において審査を受ける臨床試験の実施計画書（プロトコール）作成にあたり盛り込まれるべきminimal requirementの基本的事項がまとめられている。本手引きが取り扱う臨床試験は、人を対象とした安全性、科学性、人権を配慮し、医療水準の向上に貢献する臨床研究である。本手引きは介入比較試験を前提に記載されているが、他の種類の臨床研究においても有用であると考えられる。
- 臨床試験もヘルシンキ宣言（2008年改訂 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html）および「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示、平成20年7月31日全部改正：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4>）に準じて試験を実施すべく実施計画書を作成する。また、ランダム化比較対照試験を論文に投稿する場合、CONSORT声明に従うことが要求される雑誌が増えており、予め確認しておくことが望ましい。
英文：<http://www.consort-statement.org/index.aspx?o=1011>
和文：http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT_Statement/menu.html
- 医師主導治験を計画する場合は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(<http://www.pmda.go.jp/>)に相談の上、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」（厚生省令第28号、平成9年3月27日；ICH-GCP、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e6r1_97_3_27e.pdf）に準じて試験を実施すべく実施計画書を作成する。実施する場合は、モニタリング・監査の手順、症例報告書の修正手順、安全性情報の入手等さらに詳細に規定する必要がある。
- 本手引きにて足りないところは、以下に例示するものを参照のこと。
 - 1) 「NIH 臨床研究の基本と実際」井村裕夫監修、竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳（2004年）丸善：臨床研究の定番の教科書
 - 2) 「これからの臨床試験」椿広計・藤田利治・佐藤俊哉編集（1999年）朝倉書店：比較的薄く読みやすい。
 - 3) 「臨床試験の進め方」大橋靖雄・荒川義弘編（2006年）、南江堂：臨床試験を実施する医師やスタッフ（企業開発部門、研究事務局、臨床試験コーディネーター、治験事務局等）の教科書
 - 4) 「新薬臨床評価ガイドライン2006」日本公定書協会編、薬事日報社：疾患別ガイドラインも記載されているので臨床試験のデザインや選択・除外基準等を設定する上で参考となる。
 - 5) 「JCOG プロトコールマニュアル第1.11版」（JCOGデータセンター、2005年1月24日、<http://www.jcog.jp/>）：がん領域の臨床試験の詳細な指針
 - 6) 「CONSORT声明」（2001年改訂、<http://www.consort-statement.org/>または日本語訳：JAMA〈日本語版〉2002年6月号、118-124）：ランダム化並行群間比較試験の報告書作成指針
 - 7) 「Fundamentals of Clinical Trials」Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. (1998年), Springer-Verlag; 3 Sub edition
 - 8) 「臨床試験のための統計的原則」（医薬審 第1047号、平成10年11月30日、ICH-E9、http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf）：試験実施計画作成およびデータ解析時に考慮すべき事項が記載されている。
 - 9) 「医学的研究のデザイン」（第2版）木原雅子・木原正博訳（2004年）、メディカル・サイエンス・インターナショナル：臨床研究のデザインや症例数の決め方について記載されている。

本手引きは、東京大学医学部附属病院・治験審査委員会が審査を行う臨床試験実施計画書作成の手引き(金井文彦, 荒川義弘, 小俣政男: 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き(東京大学医学部附属病院版)について. 臨床薬理 34, 101-102, 2003.)およびUMIN臨床試験登録システム用語の説明(データ項目の解説)簡易版(http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR_Yougo.htm)をもとにしている。

I. 表紙

例)

<p>○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の有効性と安全性に関する 二重盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験</p> <p>○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の比較試験 (ABC 試験)</p>	
<p>対象疾患: ○○○病 UMIN ID: UMIN-XXXXXXX 試験責任医師: AAAA BBB 緊急連絡先: XXXX-XXXX</p>	
<p>臨床試験実施予定期間: 200X年A月B日-200Y年C月D日</p>	
200X年 E月 1日	計画書案 第1版作成
200X年 F月 1日	計画書案 第2版作成
200X年 G月 1日	国立精神・神経センター倫理委員会承認

表紙には以下の基本情報を記載する。

1. 正式な臨床試験の題名

通常は、介入の名称、対象疾患、アウトカム、試験デザインに関する記述などが含まれる。

例：「○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の有効性と安全性に関する二重盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験」

2. 試験簡略名

どのような試験であるかが、ある程度わかるような試験の略名を記載する。試験簡略名は、正式な試験の題名に用いられている言葉を一部省略したものでよい。場合により正式な試験の題名と全く同じものを用いてもよい。研究者の間で、英語の試験名の頭文字などを並べた略号が通用している場合、括弧などを用いて付記するとよい（下記例での (ABC 試験)）。しかし、略号だけでは、一般には通用しないので、略号のみを試験簡略名とすることは避けること。

例： ○ 「○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の比較試験 (ABC 試験)」
× 「ABC 試験」

3. 対象疾患

試験が対象とする疾患名、病態、状態を記載。

4. 臨床試験の登録コード名

臨床試験登録番号 (Clinical trial registry number) および倫理委員会登録番号を記載。

- 試験実施前に、介入を伴う臨床研究は臨床試験登録を必ず行うこと。観察研究でも登録可能。
 - ✓ 平成19年度以降、厚生労働科学研究費補助金のうちの介入を伴う臨床研究は臨床試験の情報公開のため臨床試験登録をUMIN臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)が義務化されている。
 - ✓ 海外の臨床試験登録システムへの登録も可能である。
(例：米国 ClinicalTrials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>)
 - ✓ 登録システム施行の背景としては、臨床試験を試験実施前に予め登録し、公開することで試験の透明性が増すことにある (出版バイアスへの対応)。

5. 試験責任研究者、多施設共同試験の場合は施設試験責任研究者

氏名、所属機関・所属科(部)、住所、電話番号(内線)、FAX番号、E-mailアドレスを記載する。

注意 試験責任研究者とは各施設での試験の実施にあたって、分担研究者および研究協力者を監督し、被験者に対する介入行為について責任を負う者である。試験責任研究者は当該分野での十分な知識および臨床研究を有することが望ましい。

6. 臨床試験実施予定期間

試験登録期間および実施期間を記載する。

7. 作成日・承認日・改訂日

計画書案作成日及び倫理委員会承認日・改訂日を記載する。改訂に伴う版管理を行うこと。

II. 表紙裏

略語および用語の定義の一覧を必要に応じて掲載する。

例) 略語対照表	
B-DEMO	Baseline Demographics
BDI	Beck Depression Inventory
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition
EQ-5D	EuroQol
HAMD-17	17-item Hamilton Depression Rating Scale

III. 目次頁

必要に応じて目次を作成する。

例)	目次	
略語対照表		2
研究事務局組織		3
研究の概要		5
研究名称・簡略名称		7
研究計画の経緯		7
研究目的		8
研究デザイン		8

IV. 本文

1. 計画の概要

1-1. 目的

簡単に研究計画の目的を示す。

例) 本研究の目的は○○○病に対して△△△療法が、☆☆☆療法よりも有効性と安全性が勝るといふ仮説を検証することにある。

1-2. 対象

適格基準と除外基準を簡潔に記載する。

1-3. 試験デザイン

研究デザインを簡潔に記載する。

例) 多施設共同・ランダム化・二重盲検・並行群間比較試験
クロスオーバー試験、
単群試験 など

1-4. 試験実施期間

試験実施期間、登録期間、追跡期間等を具体的に記載する。

例) 試験実施期間 200X年 A月 B日から 200Y年 C月 D日 (予定)
登録期間 ……

1-5. 介入方法

介入群と対照群の介入内容・方法を記載する。

1-6. 主要評価項目および副次評価項目および評価時期

主要評価項目および副次評価項目とその時期を記載する。

1-7. 研究協力者数

介入群と対照群及び総計を明記する。

例) △△△療法群 X名、☆☆☆療法群 Y名の計 Z名

1-8. 試験実施施設

試験実施施設を明記する。

例) 国立精神神経センター病院、A 大学病院精神科学教室、B 記念病院

2. 試験実施計画書本文

(各頁の中央下にページ番号を振る。)

正式な臨床試験の題名に引き続き以下の項目について記載する。

例)

「○○○病に対する△△△療法と☆☆☆療法の有効性に関する
二重盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験」試験実施計画書

2-1. 試験の背景

以下の項目等を適宜含め記載する。

[研究の意義]

- 本試験を計画するに至った経緯と本試験で解明しようとする事項及びその意義、臨床上での重要性について記述する。また本試験の結果が臨床にどのように役立つか、その新たな知見がどのように有用かを記載する。

[対象疾患についての説明]

- 発症年齢・発症頻度等の疫学的事項や介入に関しては海外文献との比較等があれば適宜含めて記述する。

[介入法の説明]

- 対象疾患への従来の治療法とその問題点を論述し、介入方法の特徴を検討する。プラセボまたは非治療群を対照とする場合はその必要性を述べる。

文献レビューの際に便利なサイト

- ◇ PubMed Clinical Queries: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml>
- ◇ The Cochrane Library: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>
- ◇ EBMH Online: <http://ebmh.bmj.com/>
- ◇ BMJ Clinical evidence: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>
- ◇ Ovid database: <http://ovidsp.tx.ovid.com/>
- ◇ Trip database: <http://www.tripdatabase.com/index.html>
- ◇ Bandolier: <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/>

注意1： 参考資料・文献は該当箇所に肩番号をふり、実施計画書の中に参考資料・文献リストとして記載する。なお、申請にあたってはリストの中からキーとなる参考文献または資料を1～2件選び、申請書にコピーを添付することが望ましい。また、当該分野に関する総説論文を1件添付するとよい。

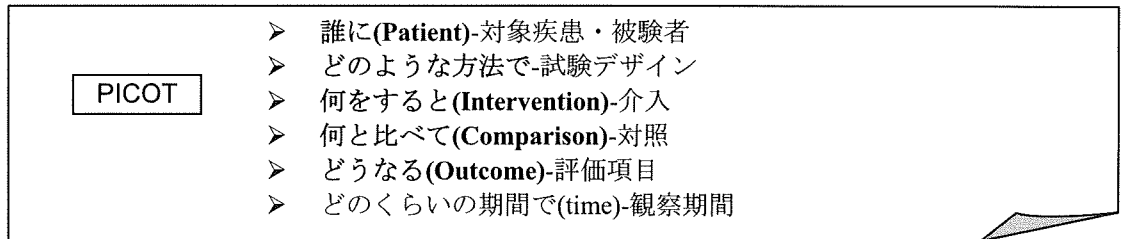
注意2： 試験実施計画書は当該分野の専門家だけを対象に作成されるものではない。非医療系の倫理委員会委員、専門外の臨床医、治験コーディネーター、薬剤師、生物統計家などにもわかりやすく簡潔かつ明確に記述する。専門用語や略語を用いる場合には初出時に簡単に解説を付すこと。また、試験実施計画書は患者さんの目に触れる可能性があるため、患者さんが読んでも不快に感じないような配慮が必要である。

注意3： 論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「...との関連が報告されている」というあいまいな表現ではなく、報告されている内容をできるだけ具体的に記載する。

注意4： 未承認薬を用いる場合や市販薬の適応外使用の場合、および承認された用法・用量以外を用いる場合にはその旨明記する。

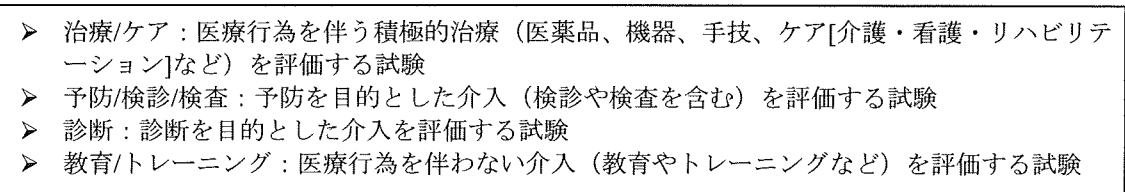
2-2. 試験の目的

- 目的には本試験により何をどのように明らかとしたいのかという最も基本的事項を記述する。主要評価項目はそれを達成するために設定される項目である。



2-3. 介入法の概要

- 介入の目的、介入群および対照群の「群」の数と内容の詳細（介入期間、介入回数・頻度、投与量など）を記述する。



- 医薬品を評価する臨床試験の場合は、試験薬の添付文書（国内外で医薬品として発売されている場合は、その添付文書またはそれと同等のもの。試験薬の場合は、純度等を記載した情報紙をメーカーより取り寄せる）がある場合にはコピーを試験実施計画書に添付する。

2-4. 対象患者

対象疾患名（重症度、慢性・急性、再発の有無、前治療への無効、合併症の有無等）に続き、適格基準と除外基準に分けて具体的、定量的、客観的かつ他分野の者が理解できるように適宜説明を加えて説明すること。

(例) インスリン非依存性糖尿病を合併する統合失調症患者

2-4-1. 適格基準

- 試験の結果、治療法の有効性が示された場合に、その治療法を適応することが妥当とみなされる対象集団を規定するものである。統計学的検出力、実施可能性、一般化可能性を考慮して設定すること。
- 対象患者の年齢、性別、詳細な疾患分類（検査値や評価尺度の選択範囲、罹患期間等）、前治療の規定等を箇条書きにする。
- 各選択基準の設定根拠について適宜記載する。

注意1：試験目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する基準を設定することが重要。

注意2：客観的で明快な表現を用いる。なるべく文章を短くすること。

注意3：生化学検査については絶対値を記載する。

注意4：各条件には①からの連番をつける

(例) 以下の基準を全て満たす患者を対象とする

- ① SCIDを用いてDSM-IVのうつ病性障害の診断基準を満たす外来患者
- ② 17-item Hamilton Depression Rating Scale総得点が14点以上を満たす者
- ③ 同意取得時において年齢が20歳以上、65歳以下の者
- ④ 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた者

2-4-2. 除外基準

- 選択規準で示される対象は、対象集団には属するが、試験に組み入れることが妥当でないものの条件を規定するものである。
- 治療歴、既往歴、合併症、臨床検査値等に関する事項について可能な限り具体的に数値で表現する。また、各条件の設定根拠について記載するのが望ましい。

注意： 各条件には①からの連番をつける。各条件は、有効性評価に及ぼす因子や安全性上問題となる因子毎に整理されていることが望ましい。

(例) 以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする

- ① アルコール・物質使用障害を組み入れ評価時から6ヶ月以内に既往を認める者
- ② 躁病エピソード、精神病エピソードの併存や既往がある者
- ③ 他のDSM IV I軸診断の合併を認める者
- ④ 反社会性パーソナリティ障害を認める者
- ⑤ 組み入れ評価時に著しい希死念慮を認める者
- ⑥ 介入開始後16週間のうち50%以上の来院が困難であると予めわかっている者
- ⑦ 組み入れ評価時から1年以内に脳器質性病変を認める者
- ⑧ 組み入れ評価時に臨床診断で重篤な身体疾患を認める者

2-5. 被験者に説明し同意を得る方法

- 倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得るという旨を示す。
- 以下に示される内容を研究協力者候補の患者に説明する
 - ① 研究の題目
 - ② 研究協力の任意性と撤回の自由
 - ③ 研究の目的
 - ④ 研究参加の条件
 - ⑤ 研究の方法
 - ⑥ 研究計画書等の開示
 - ⑦ 患者にもたらされる利益および不利益・必然的に伴う不快な状態
 - ⑧ 個人情報の保護
 - ⑨ 結果の開示
 - ⑩ 研究成果の公表
 - ⑪ 研究から生じる知的財産権の帰属
 - ⑫ 研究終了後の試料・データ取扱の方針
 - ⑬ 費用負担に関する事項
 - ⑭ 研究資金源
 - ⑮ 研究に起こりえる利害の衝突
 - ⑯ 研究者等の関連組織との関わり
 - ⑰ 研究に伴う補償の有無 (医薬品・医療機器に関する研究に関しては健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。)
 - ⑱ 問い合わせ先

注意 各内容は「改正臨床試験に関する倫理指針」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0710-11.html>)を参照のこと。

2-6. 試験の方法

以下の項目について記載すること。

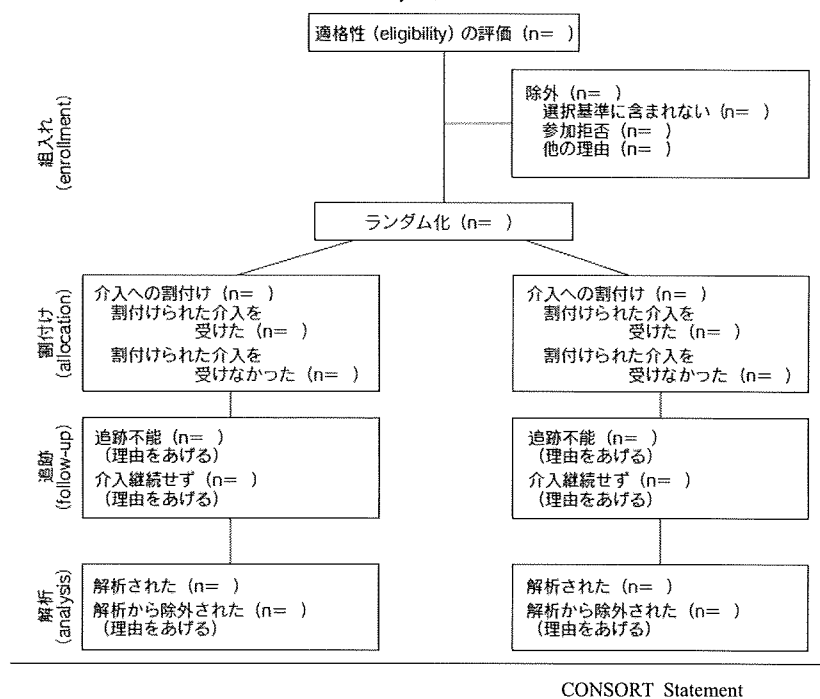
2-6-1. 試験の種類・デザイン

- 非対照・（プラセボ・実薬）対照、ランダム化、層別化、オープン・単盲検・二重盲検、クロスオーバー、並行群間比較、用量－反応比較、など。

2-6-2. 試験のアウトライン（試験のフローチャート参照）

- 下記CONSORTのフローチャートを参考に作成する。組み入れ、ランダム化、割付け、介入、追跡に関して記載し、個々の被験者が試験に参加する期間、介入内容などを図を用いてわかりやすく記載する。

図 ランダム化比較試験の各段階の被験者(subject)の数を示すフローチャート



2-6-3. 被験者の試験参加予定期間

- 登録期間、介入実施期間、追跡期間等を具体的に記載する。

2-6-4. 介入方法（用法・用量）と介入期間

- 介入方法（投与量など含む）および介入期間等を記載する。
- 介入期間の設定根拠を必ず記載する。
- 休薬(wash-out)・前観察期間、後観察期間や追跡期間ごとに介入に関する規定があれば、期間ごとに分けて記載する。

2-7. 割付

- 被験者識別コードリストの作成、症例登録の方法ならびに群間比較の場合は各群への割付方法（ランダム化の手順等）およびブラインドの方法を記載する。
- ブラインドを保つための工夫(concealment of allocation)があればその内容を記載する。

注意 1：封筒法によるランダム割付は、割付前に開封され、ランダム割付が崩れる可能性があるのでできれば使用せず、中央登録・割付とすることが望ましい。

注意 2：中央登録割り付けが困難の場合は、研究者以外の割り付け管理者が行う。予め作成したランダム割付表に従い、症例登録順に順次各治療群に割付け、被験者登録番号と治療群名を記載した登録確認書を発行する。割付表は中央で保管し、研究者には開示しない。

2-8. 評価項目

- 主要評価項目（Primary endpoint）および副次評価項目（Secondary endpoint）について、臨床的な意義を想定して具体的に設定する。
- 各々の評価項目について、評価を行う時期を明記すること。
- 有効性評価と安全性評価について記載すること。主要および副次評価項目に安全性評価項目が含まれない場合は、安全性評価項目として別に設けることが望ましい。
- 標準的に使用されている評価スケールを用いる場合は、それらを別紙または付表として添付する。

3. 観察および検査項目

各項目についてスケジュール表を作成し、各項目の内容を本文で説明する。

- 患者背景情報：性別、生年月日、診断、合併症、既往歴、前治療など。
- 自覚症状・他覚所見の評価：
 - 評価尺度：実施する評価尺度を記載する。また適宜設定根拠を記載する。
 - 例) GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD) : GRID-HAMD17 項目版を用いて、他覚的うつ症状の重症度を測定する。施行に 25 分程度要する。
 - 血圧・脈拍数、血液検査、尿検査、遺伝子検査、画像検査その他の特殊検査：検査項目を記載する。適宜設定根拠を記載する。
- 有害事象の確認：

有害事象は、介入との関連の有無に関わらない、すべての望んでいない臨床的な出来事（事象）である。有害事象の、内容、発現時期・消失時期、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載すること。

 - ◇ 程度については、副作用評価基準による「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」。（平成4年6月29日 薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知）（http://poppy.ac/j-CHF/doc/aegrade_6-1_050603.pdf）のGrade1-3によるか、あるいは、1.軽度：無処置で投与継続可能な状態、2.中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態、3.重度：投与を中止あるいは中止すべき状態などと定義する。
 - ◇ 予め特定の有害事象についてチェックリストにより調査する場合と自発報告では前者の方が発現率は高くなることに留意すること。また、投与期間が長くなれば累積発症率は高くなる。
 - ◇ 有害事象の評価には、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J-ICH 国際医薬用語集日本語版、厚生労働省の副作用症例報告書に使用する副作用等用語として採用されている、有料会員制であるが治験管理室からアクセス可能、<http://www.sjp.or.jp/08/01.htm>)、あるいは米国National Cancer Institute の有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)日本語版 (JCOG版、http://www.jcog.jp/SHIRYOU/fra_ma_guidetop.htm) を用いることも考慮する。

注意：主観の評価項目や画像診断等では、数値化・スコア化の方法についても記載する。

注意：受診日に許容範囲を設けること：（例）投与開始日－投与2週後まで±3日

スケジュールの例

	recruit期	screening期		intervention期															follow-up期			
Visit		5-1	5-2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20
週			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	701	10M	10V1
E-CAM予備アンケート	▲																					
インフォームドコンセント取得 割り付け説明およびfeedback	○		○																			
通常治療(TAU)				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†			
TAU+CBT				●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†	●/†			
B-DEMO																						
SCID		*																				
GRID-HAMD		*																				
QIDS/EQ-5D		*																				
SF-36			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
BDI			○																			
HPQ			○																			
薬剤/アドヒアランス				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†			
処方内容				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†			
診察時間				†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†	†			

* = 医師評価者が施行 ▲ = サイトコーディネーターが実施 = 研究責任医師が施行 † = 研究医師が施行
 ● = CBT治療者が施行 ○ = 患者が施行

7/9/2008

未読できない協力者は
送達等で

4. 有害事象発生時の取扱

4-1. 有害事象発生時の被験者への対応

- 「有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、介入を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える」ことを記載する。

4-2. 重篤な有害事象の報告

- 重篤な有害事象について試験実施計画書の中で定義する。

重篤な有害事象の定義の例

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

- 報告の対象となる有害事象：試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に介入との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること。
- 重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに試験責任研究者および施設試験責任研究者に報告すること。重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

➤ 報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

- 報告の期限については、施設ごとの規定があれば、それにも従うが、報告は重篤性および未知・既知等の分類に従い、7日以内および15日以内等の一定の期限の規定を設けることが望ましい。