

革新的がん医療実用化研究事業 研究事業成果報告書

作成/更新日 2015年 月 日

研究年度	平成 年度			
PD名				
PO名				
① 進 捗 管 理 目 標	表 1. 進捗管理目標 (マイルストーン) 別の研究課題数 (割合)			
	進捗管理目標 (マイルストーン)	課題数 (割合)		
	マイルストーン 1 : (例) 主要特許出願	x1 (〇〇%)		
	マイルストーン 2 : (例) 試験物の規格決定	x2 (〇〇%)		
	マイルストーン 3 : (例) 製造体制整備	x3 (〇〇%)		
		
	研究開発管理の対象の研究課題数	X		
② 進 捗 管 理 の 実 施 状 況	表 2. 各進捗管理を実施した研究課題数 (割合)			
	進捗管理の方法	実施	未実施	合計
	研究計画等の確認	x41 (〇〇%)	x42 (〇〇%)	X (100%)
	進捗状況の把握	x51 (〇〇%)	x52 (〇〇%)	X (100%)
	ヒアリング	x61 (〇〇%)	x62 (〇〇%)	X (100%)
	サイトビジット	x71 (〇〇%)	x72 (〇〇%)	X (100%)
	研究班会議参加	x81 (〇〇%)	x82 (〇〇%)	X (100%)
③ 目 標 の 達 成 状 況	表 3. 進捗上の重大な問題が発生した研究課題数 (割合)			
		あり	なし	合計
	進捗上の重大な問題発生の有無	x91 (〇〇%)	x92 (〇〇%)	X (100%)
③ 目 標 の 達 成 状 況	表 4. 問題が発生した研究課題について、問題が解決した研究課題数 (割合)			
		解決済み	未解決	合計
	問題解決の状況	x911 (〇〇%)	x912 (〇〇%)	x91 (100%)
③ 目 標 の 達 成 状 況	表 5. 進捗管理目標 (マイルストーン) を達成した研究課題数 (割合)			
	目標 (マイルストーン)	達成	未達成	合計
	マイルストーン 1 : (例) 主要特許出願	x11 (〇〇%)	x12 (〇〇%)	x1 (100%)
	マイルストーン 2 : (例) 試験物の規格決定	x21 (〇〇%)	x22 (〇〇%)	x2 (100%)
	マイルストーン 3 : (例) 製造体制整備	x31 (〇〇%)	x32 (〇〇%)	x3 (100%)
	...			
④研究事業全体の進捗上の主な問題点				

⑤研究事業の今後の展望

(様式は適宜引き延ばしてかまいません)

(作成上の留意事項)

- ・「①進捗管理目標」の表1は、各研究課題の進捗状況申告書(様式1)及び研究成果申告書(様式2)の「11. 研究の進捗管理目標(マイルストーン)」のうち、当該年度を達成期限としているものについて集計して下さい。なお複数の目標(マイルストーン)を設定している研究課題があるため、合計は100%にならない場合があります($x_1+x_2+x_3+\dots\geq X$)。また進捗管理目標(マイルストーン)は、各研究課題で独自に設定するなど、研究課題によって異なる場合がありますので、集計の際には類似する目標をまとめて下さい。
- ・「②進捗管理の実施状況」の表2は、各研究課題の研究課題進捗管理報告書(様式3)の「進捗管理の実施状況」(各進捗管理:実施・未実施)を集計して下さい($x_{41}+x_{42}=X$ 、 $x_{51}+x_{52}=X$ 、 $x_{61}+x_{62}=X$ 、 $x_{71}+x_{72}=X$ 、 $x_{81}+x_{82}=X$)。
- ・「②進捗管理の実施状況」の表3は、各研究課題の研究課題進捗管理報告書(様式3)の「進捗管理の総括」(進捗上の重大な問題の発生:あり・なし)を集計して下さい($x_{91}+x_{92}=X$)。
- ・「②進捗管理の実施状況」の表4は、各研究課題の研究課題進捗管理報告書(様式3)の「進捗管理の総括」(問題解決の状況:解決済み・未解決)を集計して下さい($x_{911}+x_{912}=x_{91}$ (=進捗上の重大な問題が発生した研究課題数))。
- ・「③目標の達成状況」の表5は、各研究課題の研究成果申告書(様式2)の「c. 目標の達成状況」を集計して下さい($x_{11}+x_{12}=x_1$ (=マイルストーン1:(例)主要特許出願を目標に設定している研究課題数)など)。
- ・「④研究事業全体の進捗上の主な問題点」は、各研究課題の研究課題進捗管理報告書(様式3)の「進捗管理の総括」の「総括コメント」をとりまとめて、研究事業全体(各研究課題に共通する)問題点を列挙して下さい。例えば、研究機関の支援体制の整備の不足、生物統計家・プロジェクトマネージャーの不足、患者のリクルート体制の不足、研究費の運用上の問題(単年度の予算執行による弊害)、研究費の確保の不確実性、などが挙げられますが、当該研究事業に特有の問題点についても記載して下さい。
- ・「⑤研究事業の今後の展望」は、表1～表5の結果の総括、「④研究事業全体の進捗上の主な問題点」の解決策、重点的に推進すべき研究領域(新規課題の提案等)、などについて記述して下さい。
- ・様式は適宜引き延ばしてかまいません。

革新的がん医療実用化研究事業 研究事業成果報告書

作成/更新日 2015年2月17日

研究年度	平成26年度			
PD名	堀田知光			
PO名	関原健夫、中釜斉、祖父江友孝、米田悦啓、赤堀眞、佐野武、堀部敬三 (研究協力者) 北林一生、岩崎基、佐藤暁洋、依田雄介、福田治彦、近藤格、堺隆一、田村研治、土井俊彦、青木一教、吉田輝彦、藤井元			
① 進 捗 管 理 目 標	表1. 進捗管理目標 (マイルストーン) 別の研究課題数 (割合)			
	進捗管理目標 (マイルストーン)	課題数 (割合)		
	マイルストーン1: 基礎研究におけるマイルストーン (培養方法の確立、マウスモデルの確立、アッセイ系の確立など)	26 (16.1%)		
	マイルストーン2: バイオマーカー同定	4 (2.5%)		
	マイルストーン3: サンプル収集・解析	9 (5.6%)		
	マイルストーン4: 研究体制・組織の構築	17 (10.5%)		
	マイルストーン5: プロトコール作成	14 (8.6%)		
	マイルストーン6: 倫理審査委員会承認	26 (16.1%)		
	マイルストーン7: 企業との契約締結	3 (1.9%)		
	マイルストーン8: PMDA 薬事戦略相談	6 (3.7%)		
	マイルストーン9: 論文発表	3 (1.9%)		
	マイルストーン10: 主要特許出願	13 (8.0%)		
	マイルストーン11: 試験物の規格決定	12 (7.4%)		
	マイルストーン12: 製造体制整備	7 (4.3%)		
	マイルストーン13: 試験品製造	3 (1.9%)		
	マイルストーン14: 非臨床POC	8 (4.9%)		
	マイルストーン15: 非臨床安全評価	5 (3.1%)		
	マイルストーン16: 治験届	10 (6.2%)		
	マイルストーン17: 症例登録開始	43 (26.5%)		
	マイルストーン18: 中間解析	4 (2.5%)		
	マイルストーン19: 登録完了	8 (4.9%)		
マイルストーン20: 治験等終了	6 (3.7%)			
マイルストーン21: その他	18 (11.1%)			
	研究開発管理の対象の研究課題数 (2月17日現在)		163	
② 進 捗 管 理 の 実 施 状 況	表2. 各進捗管理を実施した研究課題数 (割合)			
	進捗管理の方法	実施	未実施	合計
	研究計画等の確認	165 (100%)	0 (0%)	165 (100%)
	進捗状況の把握	165 (100%)	0 (0%)	165 (100%)
	ヒアリング	35 (21.2%)	130 (88.8%)	165 (100%)
	サイトビジット	7 (4.2%)	158 (95.8%)	165 (100%)
	研究班会議参加	14 (8.5%)	151 (91.5%)	165 (100%)
③ 進 捗 上 の 重 大 な 問 題 が 発 生 し た 研 究 課 題 数 (割 合)	表3. 進捗上の重大な問題が発生した研究課題数 (割合)			
		あり	なし	合計
	進捗上の重大な問題発生の有無	0 (0%)	165 (100%)	165 (100%)
④ 問 題 が 発 生 し た 研 究 課 題 に つ い て 、 問 題 が 解 決 し た 研 究 課 題 数 (割 合)	表4. 問題が発生した研究課題について、問題が解決した研究課題数 (割合)			
		解決済み	未解決	合計
	問題解決の状況	0 (%)	0 (%)	0 (%)

③ 目標の達成状況	表5. 進捗管理目標（マイルストーン）を達成した研究課題数（割合）			
	目標（マイルストーン）	達成	未達成	合計
	マイルストーン1：基礎研究におけるマイルストーン	24 (92.3%)	2 (7.7%)	26 (100%)
	マイルストーン2：バイオマーカー同定	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
	マイルストーン3：サンプル収集・解析	8 (88.9%)	1 (11.1%)	9 (100%)
	マイルストーン4：研究体制・組織の構築	15 (88.2%)	2 (13.3%)	17 (100%)
	マイルストーン5：プロトコール作成	12 (85.7%)	2 (14.3%)	14 (100%)
	マイルストーン6：倫理審査委員会承認	21 (80.8%)	5 (19.2%)	26 (100%)
	マイルストーン7：企業との契約締結	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
	マイルストーン8：PMDA 薬事戦略相談	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)
	マイルストーン9：論文発表	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)
	マイルストーン10：主要特許出願	11 (84.6%)	2 (15.4%)	13 (100%)
	マイルストーン11：試験物の規格決定	9 (75.0%)	3 (25.0%)	12 (100%)
	マイルストーン12：製造体制整備	6 (85.7%)	1 (14.3%)	7 (100%)
	マイルストーン13：試験品製造	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)
	マイルストーン14：非臨床POC	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (100%)
	マイルストーン15：非臨床安全評価	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)
	マイルストーン16：治験届	9 (90.0%)	1 (10.0%)	10 (100%)
	マイルストーン17：症例登録開始	36 (83.7%)	7 (16.3%)	43 (100%)
	マイルストーン18：中間解析	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (100%)
	マイルストーン19：登録完了	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (100%)
	マイルストーン20：治験等終了	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)
	マイルストーン21：その他	16 (88.9%)	2 (11.1%)	18 (100%)
今年度の達成状況の自己評価（今年度の目標を完全に達成した場合を100%） ：83.9%				
④研究事業全体の進捗上の主な問題点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 実用化・臨床導入までのプロセスが不明確である。 2. 臨床応用を考えた出口戦略が十分でない。 3. 企業との連携が不十分である。 4. 特許戦略が不十分である。 5. 検体収集を効率行うシステムが構築されていない。 6. 患者のリクルート体制が不足しており、症例数が少ない。 7. 複数のサブテーマが並列しており、連携体制が十分でない。 8. 臨床試験でのデータマネージメント体制が十分でない。 9. 契約締結の遅れによる機器導入の遅延。 10. 海外企業との技術契約が途切れるといった単年度予算の問題。 			
⑤研究事業の今後の展望	<p>本年度の革新的がん医療実用化研究事業は進捗上重大な問題が発生した課題はなく、全体のマイルストーン達成率は84.5%、自己評価は83.9%であり、進捗はおおむね順調であったと判断できる。</p> <p>進捗上の主な問題点に対する解決策としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製剤化までのプロセスを明確化し、ロードマップを作製して現状を把握すること、 ・臨床開発を促進するために早めにPMDAへの相談を開始する必要があること、 ・戦略的な特許所得にむけて、施設の知的財産室と連携する必要があること ・患者リクルート体制を充実するために参加施設を増やすこと、 ・分担研究者同士の連携体制を強化して、サブテーマの進展を相互に促進すること、 ・施設でのメータマネージメント体制を整備すること、 <p>など、を提言した。</p>			

調査報告書

NCIにおけるがん研究費のPDCAの現状、特にPD/POの役割について

2015年4月5日

国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 青木 一教
遺伝医学研究分野 吉田 輝彦

目次

I. Executive Summary.....	2
II. 研究の種別.....	3
III. 方法.....	3
日時・場所・訪問調査参加者.....	3
Syed Quadri, PhD.....	3
武部直子先生, MD, PhD.....	3
William Timmer, PhD.....	3
事前送付質問事項の要点.....	4
IV. 調査結果.....	5
範囲.....	5
Pre-award について：.....	5
Post-award について：.....	8
V. 考察.....	9
VI. 配布・説明していただいたスライド資料.....	11
VII. 事前に準備していた質問事項.....	74
VIII. 参考資料.....	77
IX. Epilogue (Special Reference).....	78

【御願い】 実際の訪問調査は一日のみであり、その前後の文献調査等も、公開されている資料でさえ、十分尽くしたとは言えません。間違いや不十分な点等にお気づきの場合、是非、御連絡・御教示を御願いたします。

I. Executive Summary

NCIにおけるがん研究費のPDCAの現状を、特にPD/POが果たしている役割の視点から調査するため、NCI Rockvilleにて、NIH CSR (Center for Scientific Review) のSRO (Scientific Review Officer) と、NCI CTEPのPD (Program Director) を訪問した。なお、NIHのPDはAMEDのPOに相当する。NCI全体で約100人のPDを擁し、PD一人当たり40-60人のPIを担当していると考えられる(4/3/2015、武部先生より)。今回の調査の範囲から、以下の点が考えられた：

1. NIH/NCIの研究投資の主体はR01等のbottom-up型「Grants」であり、層の厚い研究者の人的リソースに基づき、イノベーション優先でありながら、国の健康・医療上のニーズに対応しようとしている。同時に、発達したpeer reviewシステムにより研究の質の確保と、人材育成を実現している。
2. Bottom-up型の研究(Grants)に対するpost-awardのプロジェクトマネジメントにおいては、PDは審査・管理側ではなく、明確に研究者(PI)の側に立ち、専任のmentorとしての役割を果たしている。PDはGrantの申請に当たってPIの相談に乗り、審査の第二段階においては研究計画をNIHの各研究所・センターの幹部に説明するが、審査の権限は持っていない。研究期間中のPDCAも、PI側の立場でのPI支援・mentoringプロセスとして行われる。研究終了時に、同一テーマでGrantが更新できるかどうか第三者によるPDCAとなっている。
3. 今回は臨床試験系PDのヒアリングであったこと、mentorship中心の活動は、PDの個性にも依存すると考えられることから、複数のPD、特に基礎系・探索的研究系PDの調査も今後、必要である。
4. NIH/NCIのよりtop-down的な研究としてRFA (Request for Application)、Contracts、Office of NIH DirectorによるCommon Fund等があると理解した。このうちRFAは研究費の形態としてはGrantsやCooperative Agreementを含み、比較的PDの個別の発想に基づき、NIHの各研究所・センターの幹部の承認を得て実施されている模様で、我が国のがん研究10か年戦略のような組織的な取り組みとしては見えなかった。今回、ContractsやCFに関する十分な調査はできなかった。
5. 総じて、pre-及びpost-award部分において、研究者を助け、育てる仕事に専任で従事し、それに誇りを持つ体制が組み込まれている点が印象的であった。米国が厳しい競争の中でも、質の高い研究を持続させようとする努力が見て取れる。
6. しかしながら、JST CRDSの2014年の報告書「NIHを中心にみる米国のライフサイエンス・臨床医学研究開発動向」が指摘する、国の研究費の大巾縮減の可能性や、複雑化・専門分化したシステムの中での分野横断的・統合的研究の必要性に対する取り組みが今後、注目される。
7. 今回、intramural researchは調査対象外であったが、NCI CTEPの研究者から、高リスクの研究こそ、個人の研究者生命を左右するGrantに依存すべきではなく、NCIのintramural researchの使命であるとの明確な見解が示されていたのは印象的であった。

- ・ Bottom-up型研究を主体としており、事前評価(採択時の評価)を重視し、そこに注力している。
- ・ 従ってPDCAの基本は、研究終了後に、同一課題での研究が継続(Grant更新)ができるかどうか。
- ・ 研究期間中は細かいチェックや研究費の減額等を行わず、むしろmentorship的な(あるいは作家に対する編集者のような)PI支援に徹する。
- ・ 特に課題設定型(RFA等)研究や、基礎・探索的研究領域のPD/PDCAについては、米国以外の例を含めて、さらなる調査が必要である。

II. 研究の種別

訪問調査

III. 方法

日時・場所・訪問調査参加者

3/20/2015 (金) 9:30-12:00、13:00-15:00、15:45-18:15、NCI (Rockville)

青木 一教

独立行政法人国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 分野長

吉田 輝彦

独立行政法人国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野 分野長

末松 佐知子

独立行政法人医薬基盤研究所研究振興部 プログラムオフィサー

訪問調査に対応していただいた NIH/NCI 職員 (ヒアリング順)

Syed Quadri, PhD

Chief, Oncology Translational Clinical IRG

Center for Scientific Review, NIH

6701 Rockledge Dr, Rm 6210

Bethesda, MD 20892

Phone: 301 435-1211

<http://public.csr.nih.gov/StudySections/IntegratedReviewGroups/OTCIRG/Pages/default.aspx>

武部直子先生, MD, PhD

Senior Investigator

Investigational Drug Branch (IDB)

Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)

<http://ctep.cancer.gov/branches/idb/bios/takebe.htm>

※3/24/2015 に、武部先生よりたいへん貴重なコメントをいただいた。[TN]とマークしてあるコメントがそれである。今回の訪問準備・当日の説明と議論・帰国後の面倒な追加質問への御対応など、武部先生の御尽力無くしては、全く考えられない調査であった。深く御礼申し上げます。

William Timmer, PhD

Clinical Grants and Contracts Branch (CGCB)

Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)

timmerw@mail.nih.gov

<http://ctep.cancer.gov/branches/cgcb/bios/timmer.htm>

事前送付質問事項の要点

3/3/2015に事前送付した質問項目 2/28/2015版と、その元になった質問項目 2/15/2015版の全文はVIII. に掲載。要点は下記のとおり：

Major Question Points

1. How does NCI operate PDCA (Plan-Do-Check-Act) cycle in the NCI-funded research?
2. What is the role of PD (Program Director), PO (if any) and SRA (Scientific Review Administrator)?

...according to the following categories:

A) Pre-award (e.g. fund allocation strategy among various research fields and cancer sites, research theme settings, review and selection) vs. post-award (project management, report and evaluation)

B) Intra- vs. extra-mural research

C) Basic/ exploratory vs. clinical research

*It may be difficult to run the PDCA cycle for the exploratory, creative studies, which are often found in the basic research. Does the NCI/Division change the way they run PDCA depending on the characteristics of research fields such as basic research, translational research and clinical trial?

D) Bottom-up vs. top-down (project or contract-type) research

IV. 調査結果

範囲

事前送付質問項目に対して、以下の薄墨を付けた部分について説明を受け、質疑を行うことができた：

【表 1】

		Extra-mural					Intra-mural
	Divisions of CSR (whole NIH)	Neuroscience, Development and Aging	AIDS, Behavioral and Population Sciences	Basic and Integrative Biological Sciences	Physiological and Pathological Sciences	Translational and Clinical Sciences	
Pre-award	Bottom-up	Dr. Quadri, CSR, NIH					
	Top-down ・ RFA (incl. Cooperative Agreements)					Dr. Timmer, CTEP, NCI	
Post-award	Bottom-up					Drs. Takebe & Timmer, CTEP, NCI	
	Top-down ・ RFA						
	・ Contract						

※NCI の Grants の申請・審査・報告等の手順は下記で一覧できる：

<http://www.cancer.gov/grants-training/grants-process>

※Dr. Timmer より、帰国後、"The Role of Program Director"のスライドをいただいた (#114-124)。

Pre-award について：

主として Dr. Quadri から説明を受けた。その後、Dr. Timmer の説明にも含まれていた。Dr. Quadri は NIH の 27 の研究所・センター (Institutes and Center) の中で、機構上は NCI と並ぶ CSR (Center for Scientific Review) に所属し (VII.章のスライド#6)、extra-mural funding 機能を持たない 3 Centers の一つである (他の 2 つは CC と CIT)。

Dr. Quadri は CSR の Division of Translational and Clinical Sciences の中の Oncology Translational and Clinical Integrated Review Group (#19) の Chief であるが、CSR による peer review system 全体の説明をしていただいた。ついで Dr. Timmer は NCI の CTEP の Program Director であり、その話の一部には Pre-award 領域の審査に関わる話があった。両者の説明を総合し、NCI の extra-mural funding に絞った要点は下記にまとめた。なお、NIH/NCI における PD が、日本の AMED で構想している PO に相当すると考えられた。

1) NCI の場合、FY2013 budget は\$4,789B で、その 41.8%が RPG (Research Project Grants) である (#62,63)。RPG の基本は bottom-up 型 Grant であり、RPG の 59.1%が R01、11.6%が P01 である (P01 は established senior investigator による学際的な多施設共同研究で、長期に渡るものを含む)。R01 の基本は直接経費が年間 250,000USD で 3 年間。当該施設との委託契約 (applicant は厳密には施設) により、この他に間接経費が支払われる。年間 500,000USD の申請も可能だがかなり難しいようで、Dr. Timmer は基本的に勧めないとのこと。

※NIH が支援する研究費のコード (activity code) については下記で検索できる :

http://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm

2) CSR は NIH の extra-mural fund の約 70%の一次審査を行う (#7, 12)。その対象は R01 に代表される bottom-up (investigator-initiated) "Grant"である。

3) Bottom-up 型の審査は 2 段階で、一次審査を CSR が行い、二次審査をその Grant の funding 担当となる NIH の各研究所 (Institute)・センターが行う。最終決定は NIH の各研究所・センターの Director である (#7,8)。

4) CSR における審査は peer review であり、Scientific Merit を審査する。二次審査は NIH の各研究所・センターにおいて、それぞれの Mission との合致・意義を評価する。

5) 審査の具体的なプロセス (#24-51) は、CSR の Referral Officer がまず、研究費応募申請書の内容を判断し、該当する NIH の研究所・センターを選ぶ。さらにガイドラインに従って相応しい IRG (Integrated Review Group)を決定し、IRG のチーフと Scientific Review Officers (SROs)が協議の上、審査を担当する Study Section (scientific review group, SRG)を決定する。研究内容によっては異なる専門性を有する複数の Study Section が審査を担当する場合がある。Study Section に参加する reviewer は該当する研究分野において専門性の高い研究者 (regular member 約 12-22 名と temporary reviewers) である。1-2 日間の Study Section で、約 70-100 件の申請書を審査する (#36)。Study Section の座長には限られた時間で有意義な議論を行い、結論を導く能力が求められる (#32)。Study Section の様子は <http://www.csr.nih.gov/video/video.asp> で視聴できる (模擬 Study Section)。

6) CSR における peer review のポイントは#40 の 5 点 (及び#44)、即ち、① significance、② Investigator(s)、③ Innovation、④ Approach、⑤ Environment であり、Innovation が重視される。

7) Peer Review の結果はコメントの他、スコア化され (#41)、NCI の場合、現在の予算と申請数では、上位 9%は採択がほぼ確実 (hard payline)、10-15%が soft payline となり (#70)、NCI の SPL (Senior/Scientific Project Leaders : NCI Director と 7 Division Directors) (#55) が最終決定する。

8) Peer review system は NIH が誇る大規模なものである (#13)。Study Section の Reviewer に選ばれることにより、自らの NIH grant 申請の参考になる他、①若手研究者はその領域の top scientist と直接知り合うことができる、②共同研究等の素地となる人脈を得る、③prestigious であると acknowledge される。

9) 良い peer reviewer を選択し、Review Meeting を効果的に運営するのが CSR 職員である SRO の重要な役目 (#24,25)。学会や各種委員会等で研究者を注意深く観察し (#28)、8 つの基準を考慮して Study Section の reviewer として相応しい研究者を選択する (#27)。SRO は申請書の様式チェックなどを行い、PI とも接触し得るが、scientific merit review はあくまでも Peer Reviewer が行う。

10) SRO には事務補助員 ESA が付いている (#26)。

11) Pre-award における NCI の PD の仕事はまず申請前の申請者の相談への対応に始まる

(#57,78,118)。ついで上記 6) の soft payline の課題に対しては PD から PI に連絡を取って、SPL に当該申請書のプレゼンテーションを行う (#79,118)。Re-submission の相談も行う (#106,122)。

※申請前の相談は膨大な数になるのではないかと質問に対して、Dr. Timmer の担当は基本的に臨床試験 (P3 を除く、#107) であり、それほど数は出ないとのこと (申請の 1 cycle に 3-4 件程度)。基礎研究であればもっと申請数は多くなる可能性があり、他の領域の PD のヒアリングも必要と思われた。

※NCI 全体の PD の人数の正確な資料は見当たらなかったが、武部先生らの推定 (4/3/3015) では、約 100 人の PD を擁し、PD 一人当たり 40-60 人の PI を担当していると考えられる。

12) すなわち、重要なポイントは Pre-award において、PD は PI 側に居ること (#78)。申請前の相談や soft payline 課題の SPL へのプレゼンテーションなど、PD は PI 側におり、少なくとも Dr. Timmer の場合は "My PI" と言うくらいの mentorship を提供している。そのため、審査側 (peer reviewer 集団と、それを manage する CSR 職員の SRO (Scientific Review Officer)) と研究者 (PI) 側が明確に分離されていて、PD は採否を決定する議決権は持たない。

13) NIH の研究費の基本は bottom-up 型であり、NCI も例外ではない。

※Why do some cancer types or areas of research receive more or less than others?

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/NCI/research-funding>

For any given fiscal year, NCI does not make funding decisions based on predetermined targets for a specific disease area or research category.

Rather, the Institute relies heavily on scientific peer review, in which highly trained outside scientists review research proposals and judge them on factors such as scientific merit, potential impact, and likelihood of success. Research proposals are also further evaluated by NCI leadership to consider additional factors such as public health significance, scientific novelty, and overall representation of the research topic within the NCI portfolio. In some cases, the National Cancer Advisory Board also reviews the NCI research funding recommendations.

This intensive approach ensures that NCI supports the best science aligned with its mission.

14) 一方、Top-down 型のプロジェクトは体系的には設定されていない模様で、各 PD (#120、事実上、PD のみ?) が提案する RFA (Request for Application) が課題設定型公募に相当すると思われる (#67,118)。RFA は NCI の場合、Research Project Grants の 10.2% (#64)。RFA には "limited competition" で、あらかじめ 1 グループを指定し、申請を求める Cooperative Agreements (U01 等) の形態をとるものも含まれる。

※RFA の一覧は下記の通り：

<http://grants.nih.gov/grants/guide/index.html>

15) Dr. Varmus (2015 年 3 月まで NCI 所長) は R01 を基本に考えており、PD による RFA 提案を通すのは必ずしも容易ではない模様。たとえば Dr. Timmer の専門は脳腫瘍であり、脳腫瘍の ABTC (Adult Brain Tumor Consortium) をあらかじめ指定した申請者とする UM1 の RFA を提案したが、11 月に起草し、4 月に承認され、9 月に告知されたなど、時間がかかったとのこと。

※UM1 については以下を検索：http://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm

Post-award について :

16) CSR は関与しない。NCI の Post-award administration は下記で概観できる :

<http://www.cancer.gov/grants-training/grants-process/application/administration>

17) PI は応募時に提案した具体的な研究計画に基づいて、定められた年数 (3-5 年等) の計画を進めることが前提であるため、PD は進捗状況を把握する (#79) が、公式な post award PDCA は、PI から PD への 10 ページ程度の年次報告書による把握のみである (#82)。臨床試験担当の Dr. Timmer は登録状況をモニターするが、たとえば基礎研究の milestone 設定については、具体的な状況はその領域の PD のヒアリングが必要と考えられた。

18) PD は年次報告書を「承認」する (#123)。それ以外に組織的な「事後評価」は行われておらず、同じ研究課題での Grant の「更新」の際に事実上の先行研究の事後評価が行われている模様 (#84)。

19) 研究期間中は、進捗状況によって減額などの措置は基本的に行われない。

20) しかし Dr. Timmer の場合、登録がどうしても始まらない臨床試験については、(Office of Budget and Finance に) 資金の支払い停止を勧告したことがあったと。例外的な、苦渋に満ちた措置であった模様。

21) 重要なポイントは、PD (少なくとも Dr. Timmer) は、PI とメールや電話で密に連絡をとりあっていること。上記 12) に記載したように、PI は PD を mentor のように考え、その protégé とも言えるような信頼関係が作られている模様。

22) PD から PI へのアドバイスは「administrative and scientific grant issues」(赤字は筆者) となっており、scientific issues ではない。Dr. Timmer は、PD の意見は「big picture に留めるようにしている」とのこと。研究の内容・計画の具体についての細かい介入をすることは控えているようで、そのため PI と衝突することも少ないのでは、と思われた。

その他 (In-house 研究、Common Fund による研究) について :

23) NCI のインハウス研究については、今回のヒアリングでは資料を用いた説明は無かったが、質疑の中で、武部先生より「明確な aim とそれに対応する milestone 設定、その達成可能性が問われる Grant では、高リスクの研究は行われにくい。インハウス研究はまさにそのような高リスク研究を行うためにある」とのコメントがあった。

24) 文献 1 の JST CRDS による調査報告書 p.33 に記載されている「それぞれ個別の NIH 研究所・センターが単独で実施するには複雑で広すぎるが、同時に多くの NIH 研究所・センターにとって必要な、分野横断的研究モデル、基盤技術、データベース、並びに研究資源の開発と支援を目的」として所長室 (OD) 直轄のプログラム調整・計画・戦略イニシアチブ局 (DPCPSI) に設立された共通基金 (Common Fund) については、PD 及び PDCA の状況についての詳細は不明であった。

V. 考察

1. 今回の訪問調査では NIH/NCI の funding system の中核をなす R01 等の bottom-up 型の研究について、その pre-及び post-award の全体像を把握することができた。
2. 但し、表 1 に示したように、調査できなかつた部分も多く、今後の調査継続が望ましい。特に、基礎的・探索的研究などの、臨床試験・仮説検証型研究以外の領域で、NCI の PD が pre-/post-award においてどのように PI に関わっているかを調べる必要がある。Contract や Common Fund のような top-down 型の投資についても今回、調査対象外となった。
3. 少なくとも R01 等の bottom-up 型 Grant においては、基本的に厳しい審査を行って採択された研究については、その研究期間全体での評価を基本としており、年度途中での減額等の措置はしていないようであった。すなわち基本的に研究進行中の毎年の post-award の PDCA は行っていないと言ってよい。3-5 年間の研究期間が終了した Grant の「更新」の際に、事前審査とそれへの対応というかたちで PDCA が機能していると考えられる。
4. 一方、PD は（例外的に研究費執行停止を勧告することはあるにしても）基本的に審査側ではなく、PI 側である。PD が事前審査（一次段階の peer review ・ 二次段階の各研究所・センターにおける審議）において議決権を持たないことから、PD は PI に対して審査側ではなく、mentor のような位置付けとなっている。その結果、PI は自分に不利な状況も早めに積極的に PD に相談するようになり、PD を審査側の立場の者として警戒したり、PD の介入や PD への対応を単に研究管理上の負担増にしか過ぎないと思えることがないようである。PD の方も日頃から mentor としての役目を果たさせるだけの密な接触を PI と持つように努力している模様であり、これは少なくともそれが専任の職務だからこそできていると考えられた。
5. しかしこのような「理想的な」PD-PI 関係は、上記の 2. のような研究領域の違いの他、PD ・ PI の個性にもかなり依存すると考えられ、複数の PD へのヒアリングを重ねていくことが望ましい。
6. 米国がこのような bottom-up 型研究を医学研究の主体とし、その審査の基本を十分な質・量を備えた peer review に基づいて構築できるのは、何と言っても研究者の層の厚さの違いのように思われる。十分な母数があれば、流行等に影響されがちな bottom-up 型の提案に頼っても、国の健康・医療対策として必要な課題はほぼカバーできると考えられているのではないだろうか。また、短中期的な問題解決型のサイエンスと、長期的なイノベーションを生み出すサイエンスとの適切なバランス設定において、後者を重視しているとも解釈される。
7. それに対して、研究者層も研究費も限られている我が国において、unmet medical/ public health needs に対応するためには、体系的な top-down 型・課題設定型のプロジェクトを作り上げる必要があり、大づかみに言うとそれが健康・医療戦略であり、医療分野研究開発推進計画であり、がん研究 10 年戦略であり、AMED が担当する部分の医学研究であると考えられる。それに対して米国 NIH/NCI は、日本の JSPS 担当の科研費に相当する部分の R01 等 bottom-up 型研究費を主軸に据え、AMED 部分をおそらく RFA、Contract、Common Fund 等として必要な top-down 部分を充足していると考えられる。
8. PDCA 及び PD (AMED の PO) の役割も、研究が bottom-up 型か top-down 型かで大きく異なると考えられ、それぞれの極端においては比較的明瞭である。純粋な bottom-up 型であれば、PD は PI の評価者ではなく、PI に寄り添い・育てる mentor ・ 相談者として、研究機関全体で、serendipity を含めた成果の最大化を図ればよい。一方、指定研究・事業的研究であれば、契約を守らせる監視役としての PDCA が必要だろう。我が国が求めているのは、研究者の創意工夫によるイノベーションが必要な、課題解決型サイエンスにおける PDCA のモデル構築である。

9. 今回の調査では Contract と Common Fund の調査、基礎的・探索的研究領域に関する調査が十分でなかったため結論は時期尚早であるが、今回の調査の範囲では RFA はそれほど NIH/NCI が組織的・体系的に行っているとは見受けられず、我が国に単純に移植できるモデルは見当たらないようであった。
10. 引き続き米国及び米国以外の調査を通して、日本の AMED が求めている PDCA モデルを模索する必要があるが、今回の調査であらためて痛感したのは、研究者を支援する様々な「専任の」職種の充実の必要性である。Pre-award においては、CSR における PhD クラスの SRO チームが優れた質・量の peer review 体制を持続的に実現しているために、研究者に対する細やかな目配りとマネジメントを提供していること、その SRO を支援するための ESA (#26) も配備されている。Post-award の PD チームにも同様の支援体制がある。研究の現場においても（おそらく施設によってはかなり高率の間接経費請求も相まって）、米国では研究者を支援するプロフェッショナルな職種が充実していることは以前から繰り返し語られてきた。我が国において、精密巧緻な「進捗管理」システムの構築よりも、まず喫緊の課題は、研究者が、研究本体にかけることができる時間と集中力を可能なかぎり確保するための、研究者を支援するシステムの充実ではないだろうか。
11. 但し、JST CRDS の報告書 p.2 (文献 1) によると、米国は 2012 年の納税者救済法に基づく自動的歳出削減措置の影響で、2013 年から 2017 年までの 5 年間で NIH の予算が合計約 113 億ドル削減される見込みであるとのことである。これがその通りに実施されれば、現在の予算の約 1/3 の削減に相当し、その影響は測り知れない。すでにライフサイエンス・臨床医学分野の研究者の増加により (文献 1、p.23)、NIH の Grant の一次審査の採択率は 7.2%、NCI では上記 6) に記したように hard payline は上位 9%であるとのことである。世界がうらやむ支援体制を含め、いったん高度・大規模に成長・拡大した研究システムを健全にコンパクト化していく困難な課題に取り組むことも、米国に求められているのかもしれない。NCI は Dr. Varmus が 2015 年 3 月に引退を表目したが、後継の所長が指揮する方向性が注目される。
12. このような外的脅威の他に、システムに内在する問題点も数多くあるはずである。議論の途中ではたとえば、論文の査読の時と同様、Grant の peer review の際に、本当に confidentiality が確実に守られているのかとか、peer review を通した教育という名の下に、NIH の Grant を取れるグループが再生産されてクラブ化し、Grant を取れる者・取れない者に分かれていくのではないかなどの疑義が出されていた。今回の一日のみの調査では主として、米国が現在までに高度に発達させたシステムの理解に終始し、問題点の掘り起こし・聞き出しは十分ではなかったと言える。

VI. 配布・説明していただいたスライド資料

U.S. Department of Health & Human Services



**For Japanese Delegation:
Core Principles of NIH Peer Review**

Syed M. Quadri, Ph.D.
Chief,
Oncology Translational and Clinical Integrated Review Group
Center for Scientific Review, NIH

March 20, 2015

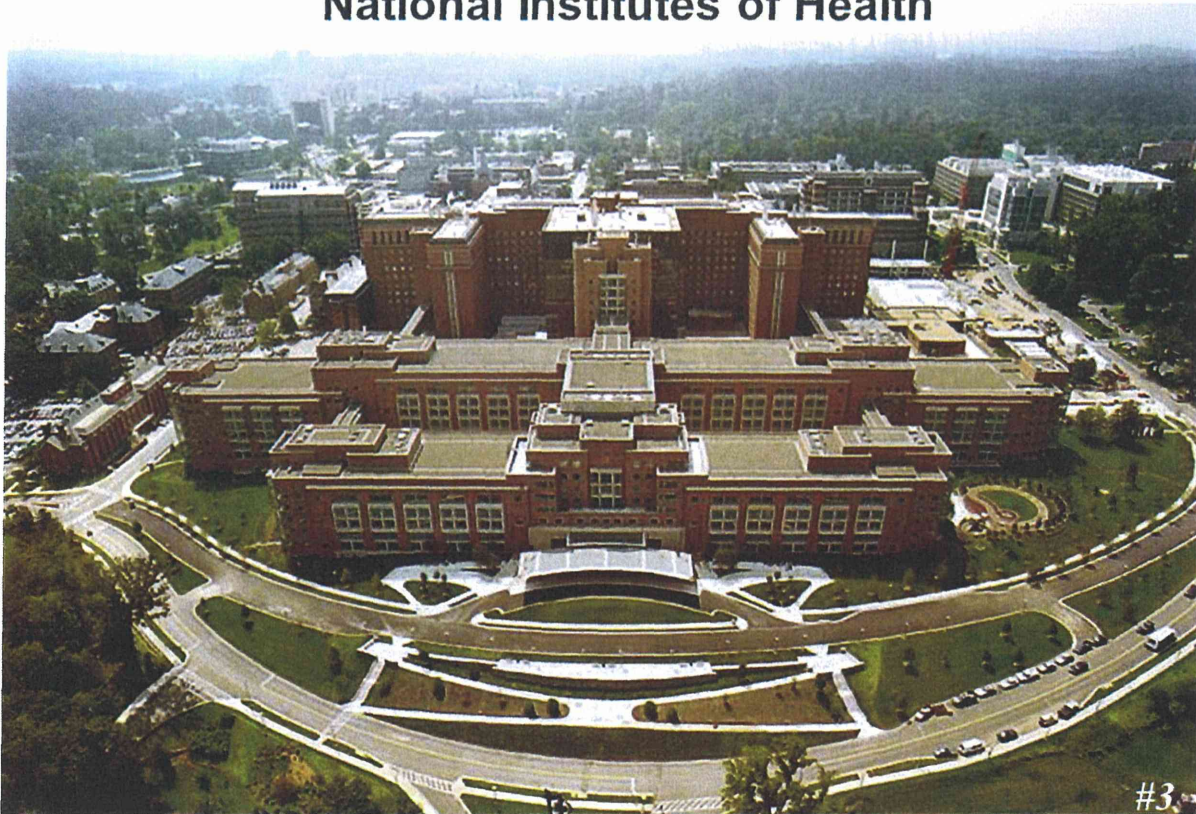
#1

National Institutes of Health



Much of the
biomedical research
in the United States
is supported by the
Federal
Government,
primarily the
National Institutes
of Health (NIH)

National Institutes of Health



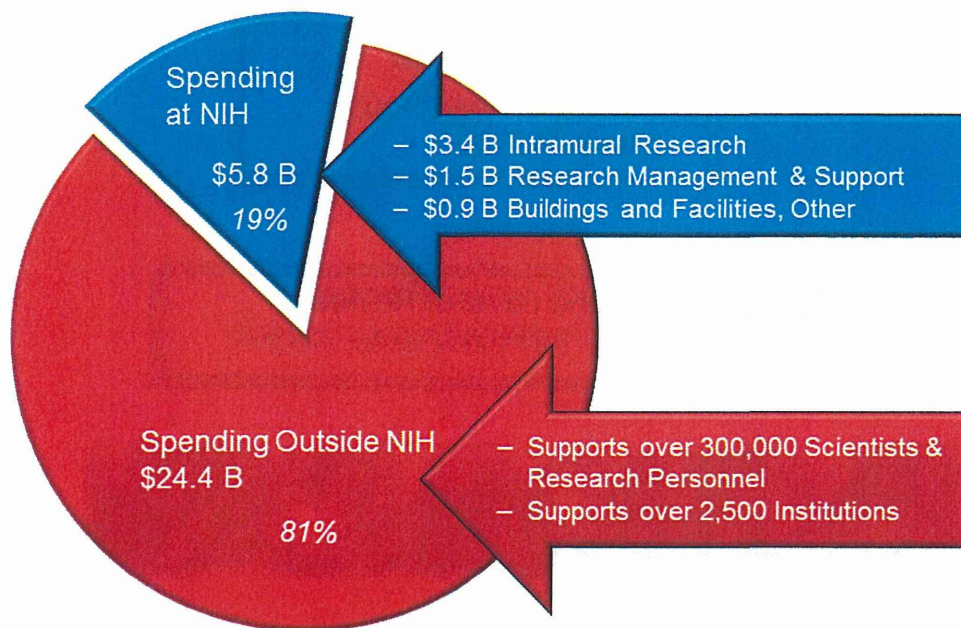
NIH . . . Turning Discovery Into Health



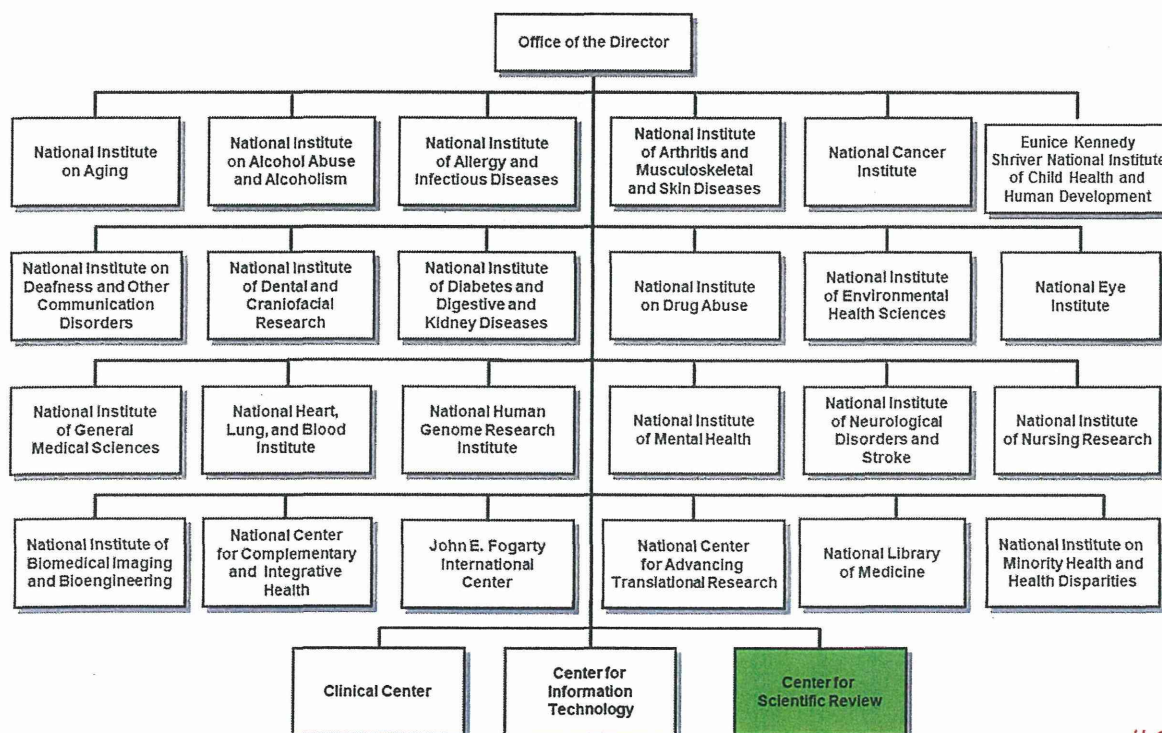
NIH's mission is to seek fundamental knowledge about the nature and behavior of living systems and the application of that knowledge to enhance health, lengthen life, and reduce illness and disability.

NIH achieves its mission largely through awarding research grants based upon peer review of applications from extramural scientists

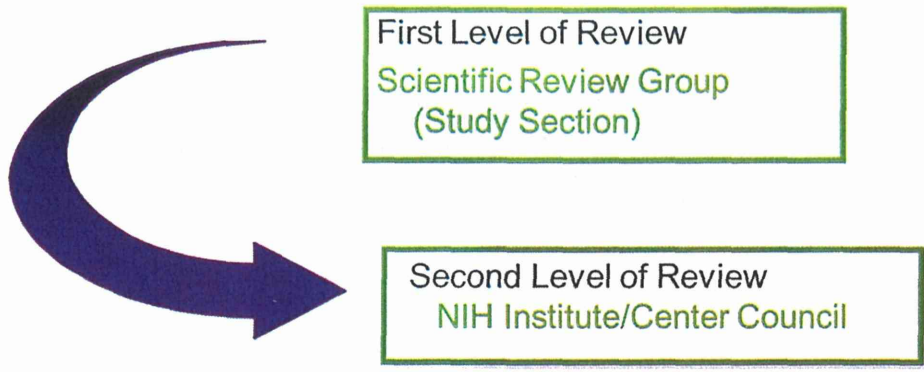
NIH Extramural & Intramural Funding FY 2014 Enacted: \$30.2 Billion



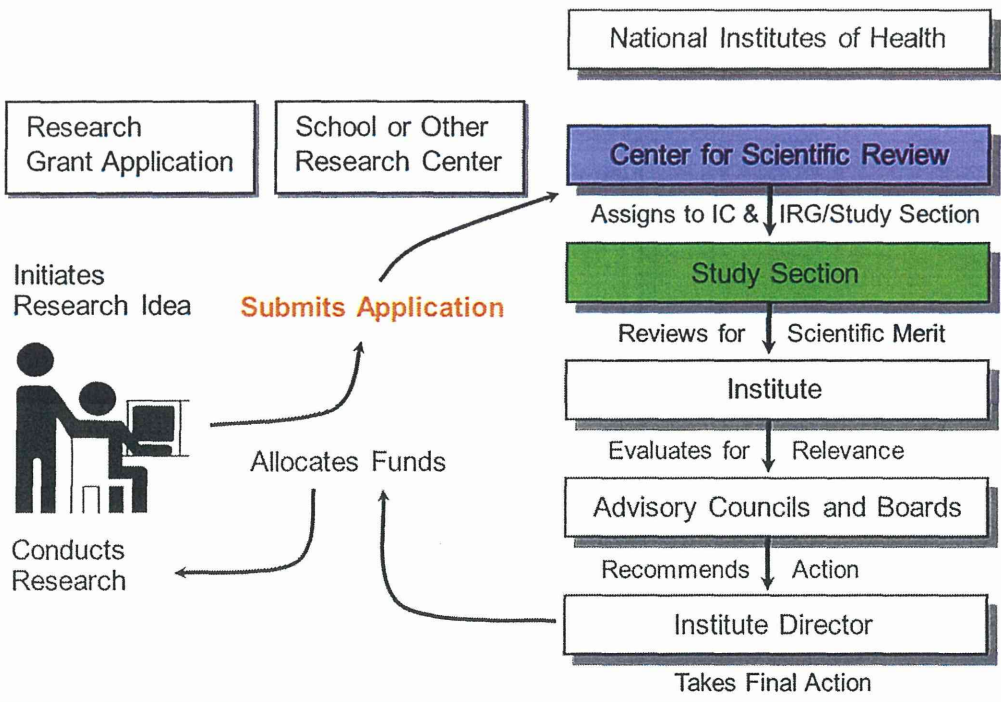
Research Proposal Could Be Funded by One of 24 NIH Institutes or Centers



NIH Peer Review System for Grant Applications

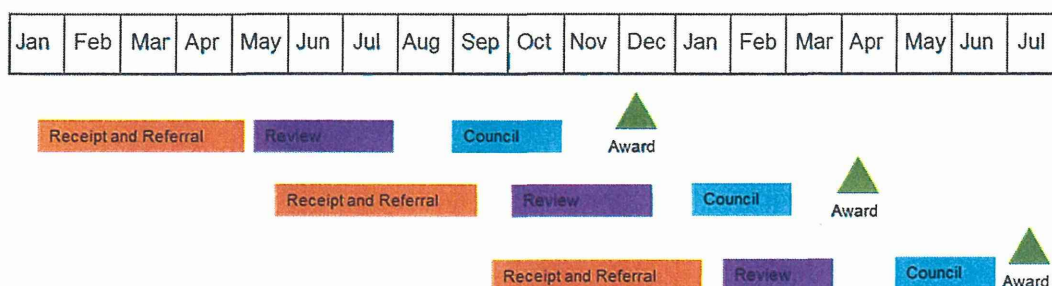


Review Process for a Research Grant



Overall Timeframe from Submission to Award

There are three main overlapping cycles per year



<http://grants1.nih.gov/grants/funding/submissionschedule.htm>

Center for Scientific Review (CSR)



CSR Mission



To see that NIH grant applications receive fair, independent, expert, and timely reviews – free from inappropriate influences – so NIH can fund the most promising research.

Center for Scientific Review

- **Serves as central receipt point for grant applications** submitted to NIH and some other DHHS agencies
- **Assigns applications to CSR review groups/study sections** or Institute scientific review groups
- **Assigns applications to NIH Institute(s)/Center(s)** as potential funding component(s)
- **Conducts initial scientific merit review of most** research applications submitted to the NIH in about 240 Study Sections and regularly recurring Special Emphasis Panels; CSR reviewed 70% of NIH grant applications in 2014