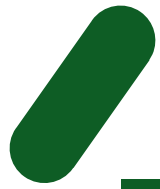


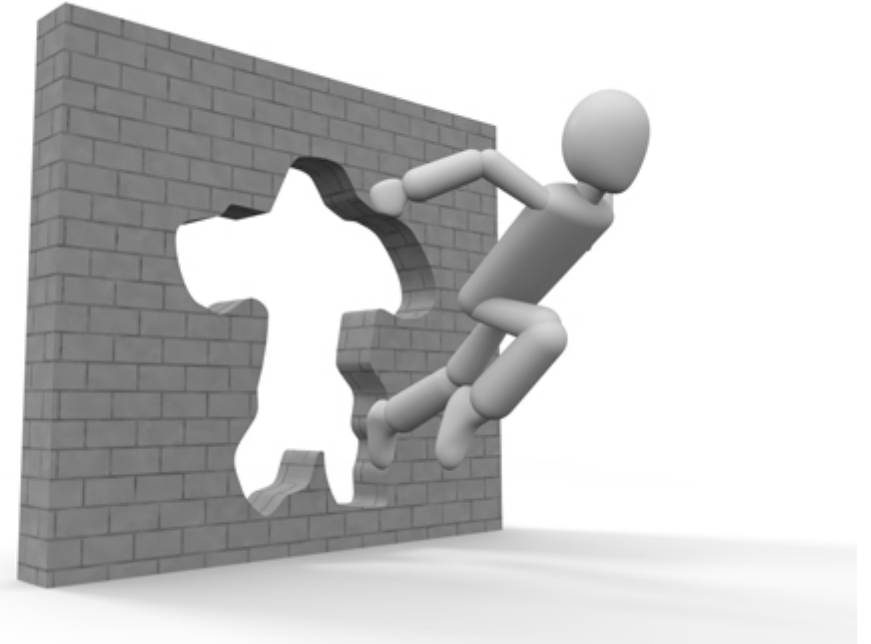
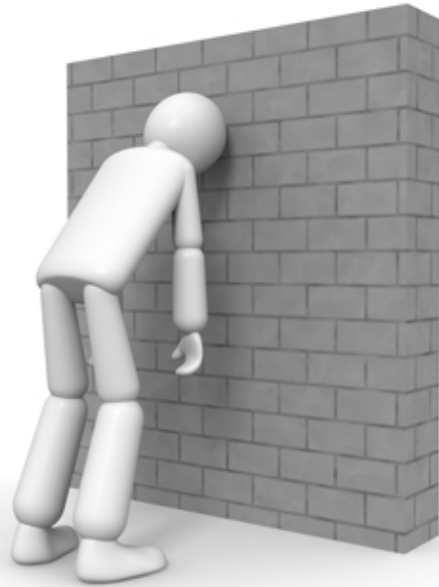


臨床研究における研究計画書の作成のポイント

日本医科大学医療管理学特任教授
学校法人日本医科大学研究統括センター副センター長
松山 琴音



本日の目標

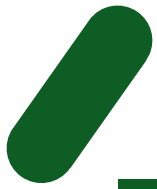


臨床研究の計画と実施に関する勘どころを知る
ゴールを見据えた研究のプロセスを理解する



はじめに

医薬品の開発と臨床研究



医学の発展



仙薬：
「丹砂(たんさ)」=水銀の化合物
「雄黄(ゆうおう)」「砒石(ひせき)」=ヒ素化合物



シーボルト瀉血図(1820)
瀉血+水銀による瀉下
(George Washingtonも)



THE
BOSTON MEDICAL AND SURGICAL JOURNAL.

VOL. XXXV. WEDNESDAY, NOVEMBER 18, 1846. No. 16.

INSENSIBILITY DURING SURGICAL OPERATIONS PRODUCED BY
INHALATION.

Read before the Boston Society of Medical Improvement, Nov. 23d, 1846, an abstract having been
previously read before the American Academy of Arts and Sciences, Nov. 2d, 1846.

By Henry Jacob Bigelow, M.D., one of the Surgeons of the Massachusetts General Hospital.

[Communicated for the Boston Medical and Surgical Journal.]

It has long been an important problem in medical science to devise some method of mitigating the pain of surgical operations. An efficient agent for this purpose has at length been discovered. A patient has been rendered completely insensible during an amputation of the thigh, regaining consciousness after a short interval. Other severe operations have

“First Operation under Ether,”
1846, with Related Journal
Report.

Allan M. Brandt, Ph.D.

N Engl J Med 2012; 366:1-7

治療学の発展～医薬品開発研究の歩み

18C(1747年といわれている) Lind(英)による壊血病患者への実験
(6つの治療を2名ずつ→オレンジ、レモンを摂取すると壊血病発生↓)

1884年高木兼寛博士、麦飯による脚気発生防止

(1926年Fisher農事試験におけるランダム化導入

1931年Ambersonによるコインを用いたランダム割付

1938年Ambersonによる風邪ワクチンでのプラセボ投与
(生食ないしSanocrysin)

1947年ニュルンベルク綱領

1948年英MRCストレプトマイシン臨床試験で乱数表を用いたランダム割付

1960年米NCIによる白血病試験(6azaウラシルと
プラセボとの比較

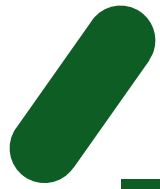
1964年ヘルシンキ宣言



「仮説」



「検証」



治療の候補→効果の証明



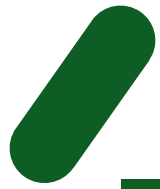
候補物質・候補治療



被験者に効果があるか→全か無か



対象疾患に効果があるか→確率論



実験医学としての側面



1/3には効果があるかもしれない

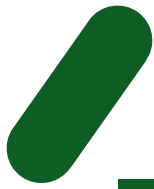


患者の目からみると→効果ない側になるかもしれない(全か無か)

集団からみれば→大多数に効果(確率で評価するなら、再現性がある結果になる)

不確実性、現象論

条件をそろえ科学的に評価



治療学発展のパラダイム



現時点の治療成績の把握

2022/5/23

前提: 標準治療: State of the Artの達成

診療・治療ガイドラインによる実施ができているか
現時点の標準治療を達成しているか(医学標準テキスト等による)

標準治療の更新



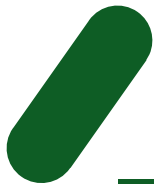
臨床における課題の抽出→仮説設定

標準治療、候補治療の比較

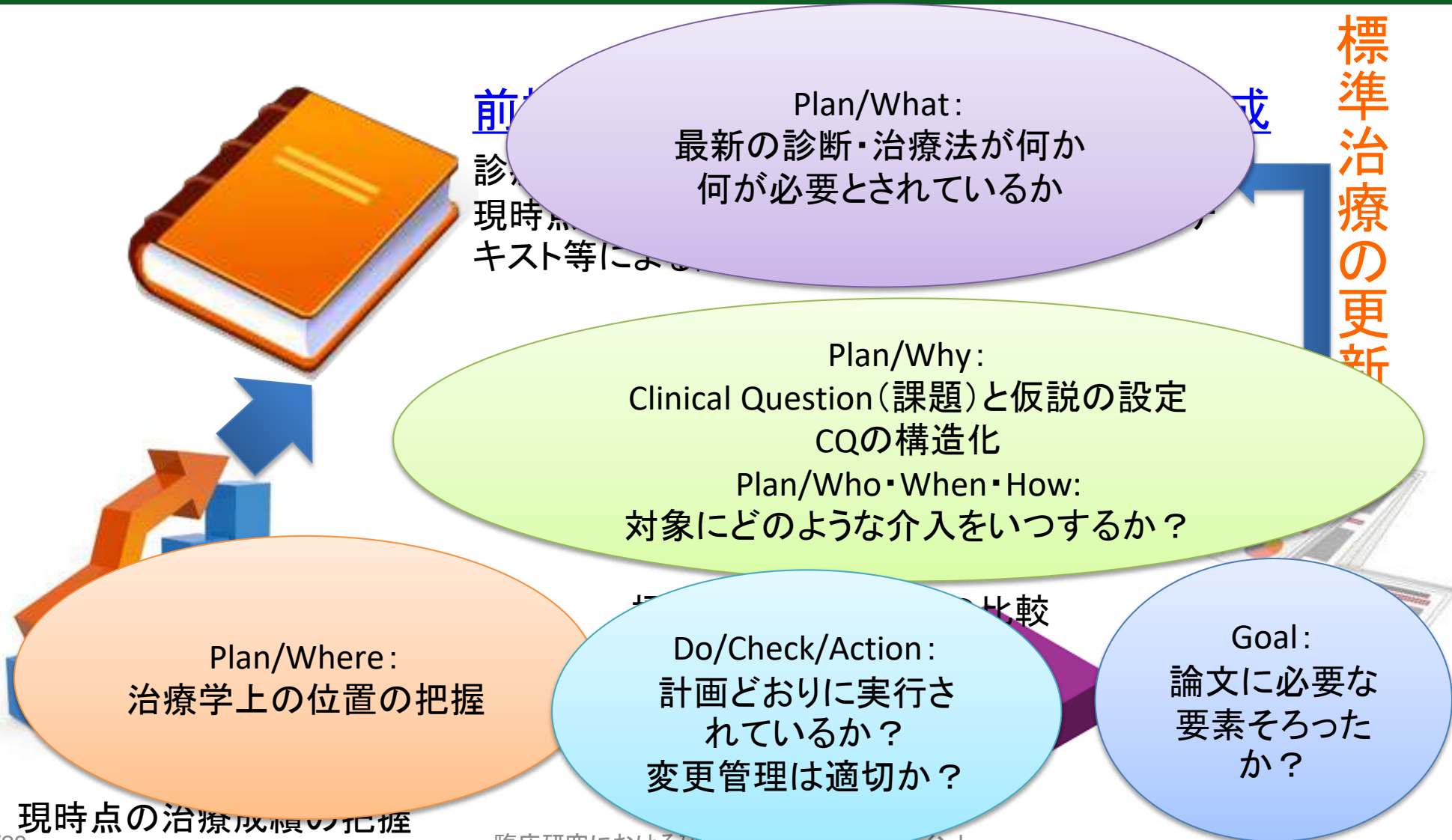


結果の公表

臨床研究における研究計画書の作成のポイント



治療学発展のパラダイム: 要素にわけ





臨床研究の計画の仕方

どうやって検討すれば良いの？

臨床研究なんかなんとなくできるって思ってますか？

臨床研究をやってみる

- 研究計画→先輩に借りたプロトコルでなんとなく作ってみればいいんでしょ？
- エンドポイント：なんでもいいんでしょ？
- 対象となる薬：こないだの学会で発表されたのを試してみたい。
- 適用の有無：院内製剤だったら適用外でも大丈夫でしょ？
- 説明文書：計画にあることさえあればいいんでしょ？
- データ取得：エクセルでとっとけば良いでしょ
- モニタリング：やったことにしたらよくない？
- 症例登録：あまりいないみたいだから、途中で増やしちゃって良いよね？
- 統計解析：なんとなくグラフにすればいいんでしょ？



結果どうなる？

- 実施計画書：論文のMethodの指摘を受ける（研究のRationaleや仮説設定が不適切）
- エンドポイント：その領域で受け入れられたものでないと先行研究に対する答えにならない可能性がある。かつ、症例数設計の不適切さを招く
- 対象となる薬：安全性が担保されていない可能性がある→被験者が保護されず、大きな問題になる可能性
- 適用外医薬品の評価：臨床研究法にのっとって実施など、法令を遵守する必要がある
- データ取得：データの信頼性が担保されない。論文に必要なデータが得られない可能性がある。
- モニタリング：データの信頼性が担保されない→そこそこのジャーナルに投稿することもできない
- デザインの変更→検出力の低下、信頼性が損なわれる。もともとの仮説に答えられなくなる
- 解析が不適切となり結果の解釈に甚大な影響を与える可能性。

無計画な臨床研究の実施は、研究の価値の低下だけでなく、法令遵守上も問題になる可能性がある

目指す出口はなにか？



市販化
(承認申請)

臨床開発が必要なとき

出口を見据えた開発戦略
薬事申請に向けた準備、戦略文書の整備



新しい仮説の生成



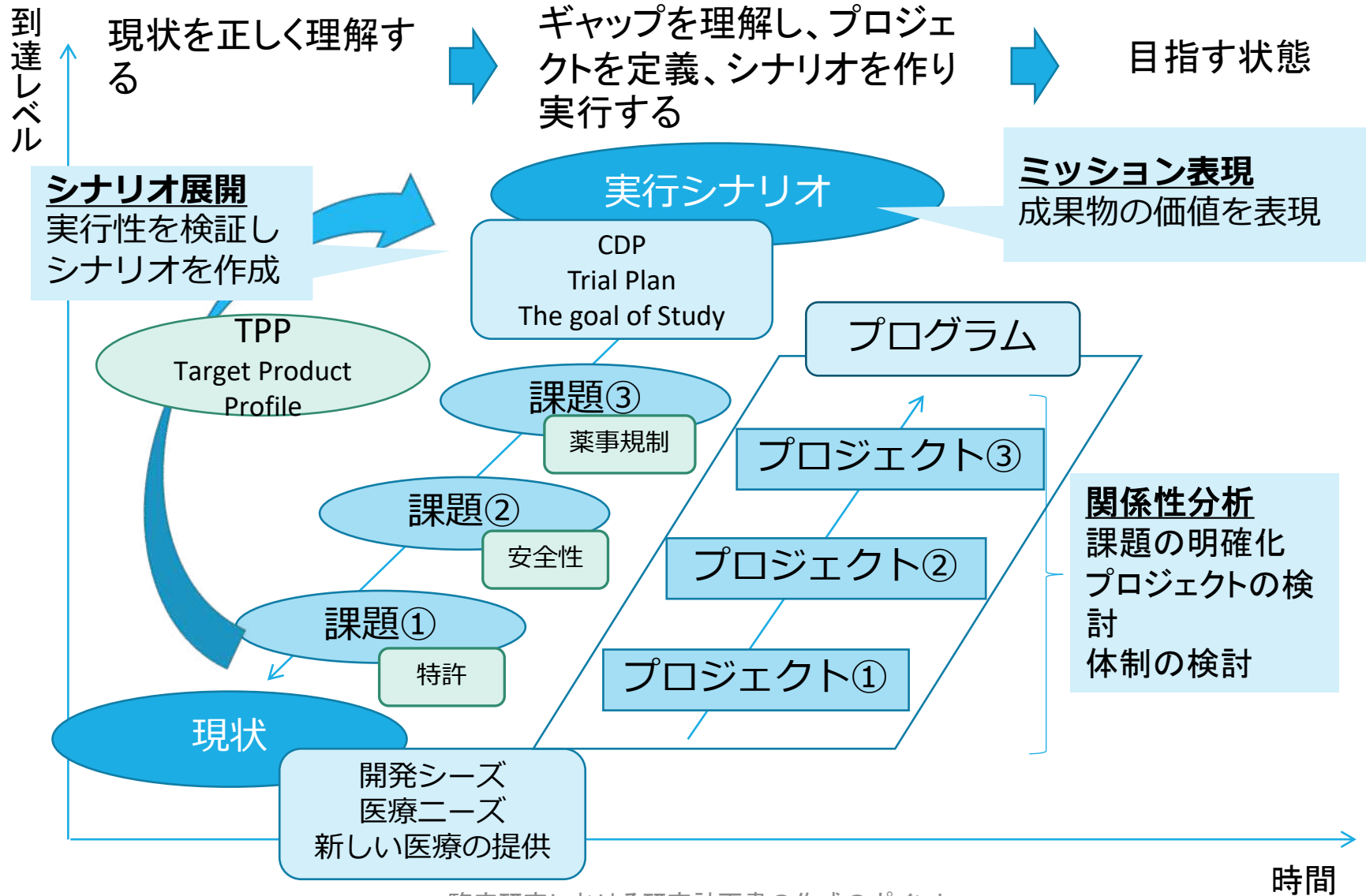
論文・ガイドライン

臨床研究の実施の場合

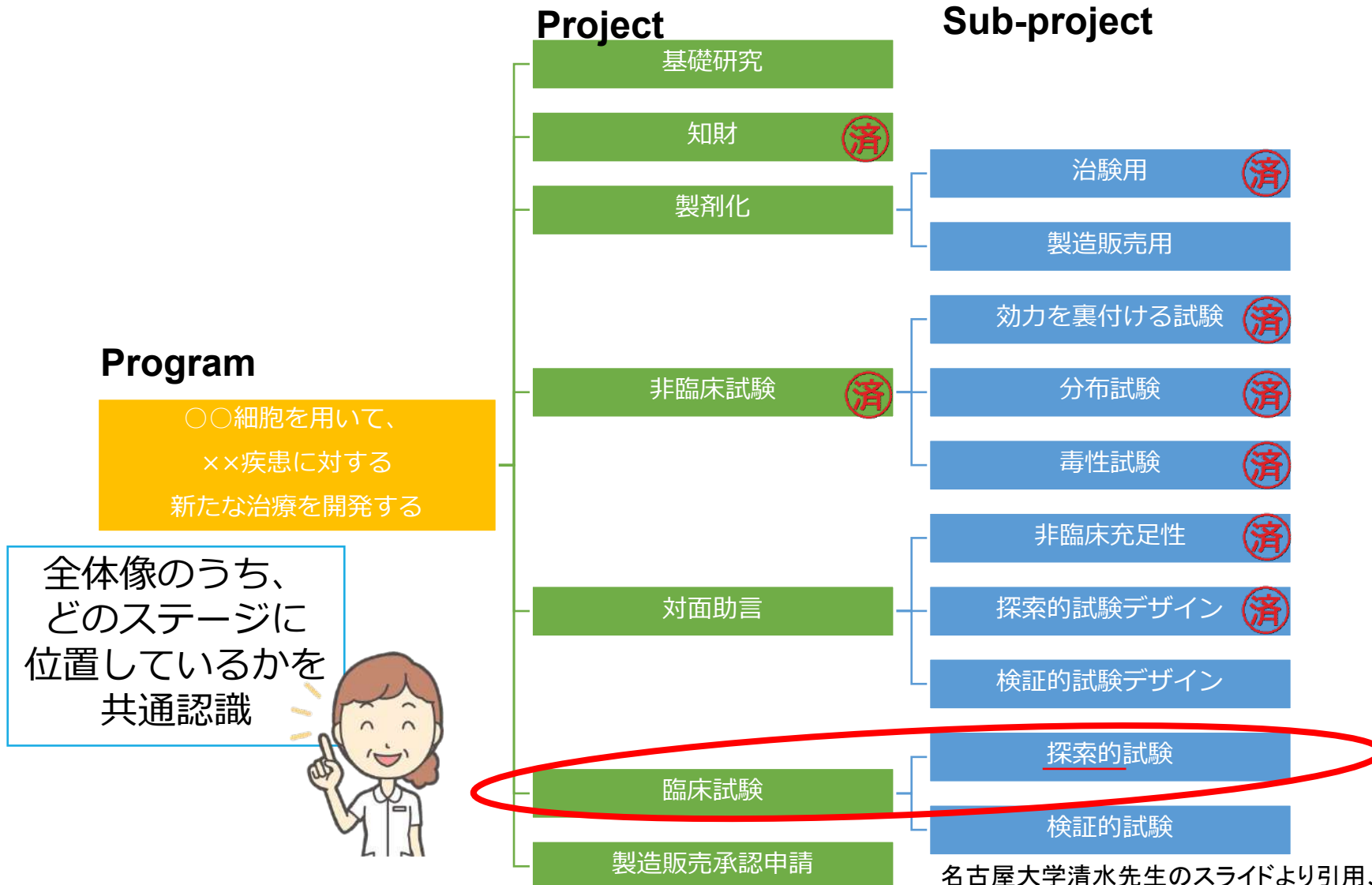
出口を見据えた計画と実施の戦略
臨床的な課題に対するエビデンスの創出



課題の明確化：Mission Profiling 概念図

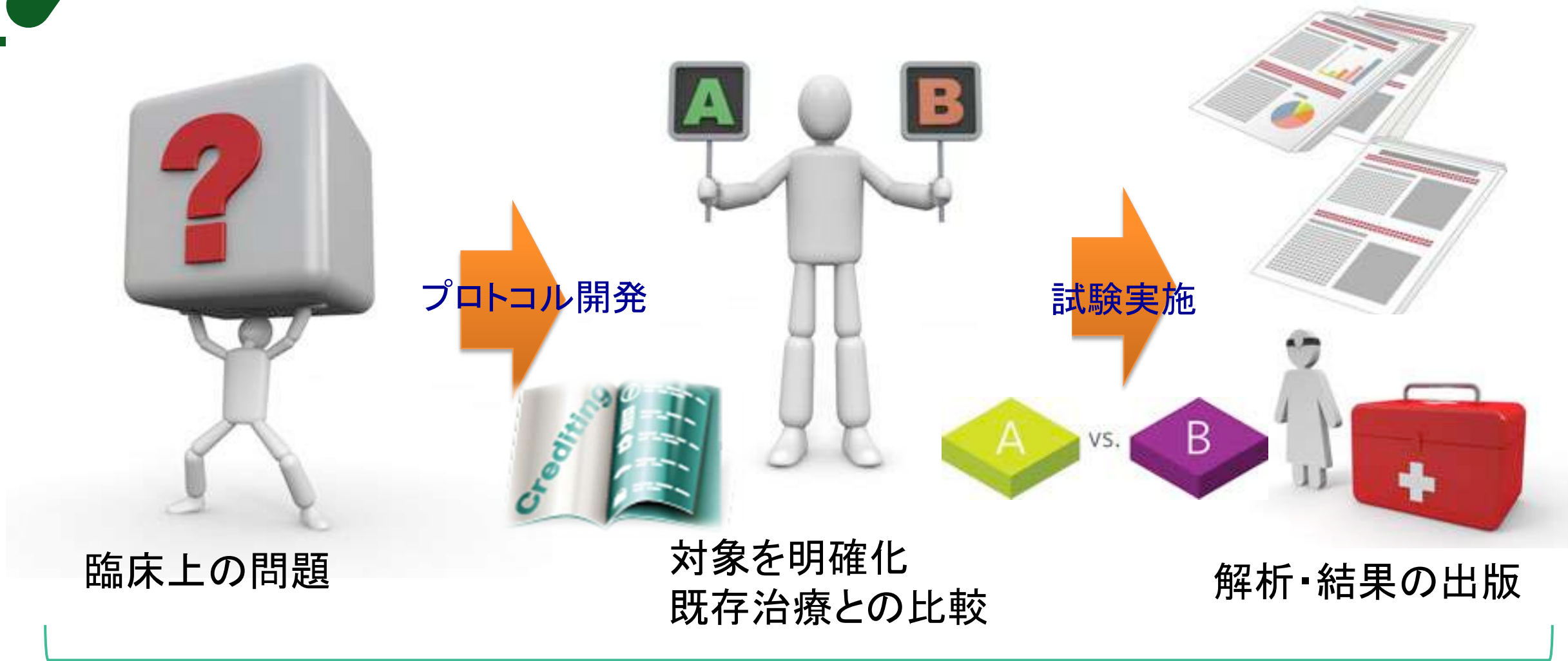


プログラムの全体像



名古屋大学清水先生のスライドより引用、一部改変

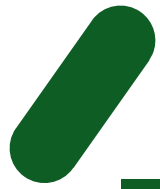
臨床研究を“プロジェクト”と捉える



期間が定まった(有期的)・独自性を持つ1つのプロジェクト

臨床研究のプロジェクト～各プロセスの関係

プロセス	プロジェクト マネジメント	臨床研究
立ち上げ	成果物の定義 品質、納期の設定・確認	<ul style="list-style-type: none"> 目的・目標の設定 臨床試験の条件（実施体制・予算・納期）の設定と研究費の獲得 利害関係者を特定する
計画	実行計画の作成、 管理方針の策定	<ul style="list-style-type: none"> 品質計画、プロトコルの作成 各種手順書、マニュアルの作成 成果物と作業、リスクの洗い出し 役割分担、スケジュールを作成
実行		
監視 コントロール	プロジェクトの実行	<ul style="list-style-type: none"> 担当者の教育、臨床試験の実施 関係者との情報共有
監視 コントロール	管理方針に基づく制御、 測定	<ul style="list-style-type: none"> 進捗管理、予算管理 品質管理 リスクの状況の監視
終結	成果物の納入、 ふりかえり	<ul style="list-style-type: none"> 論文を投稿する

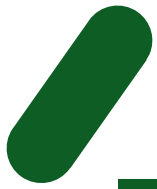


研究の進め方

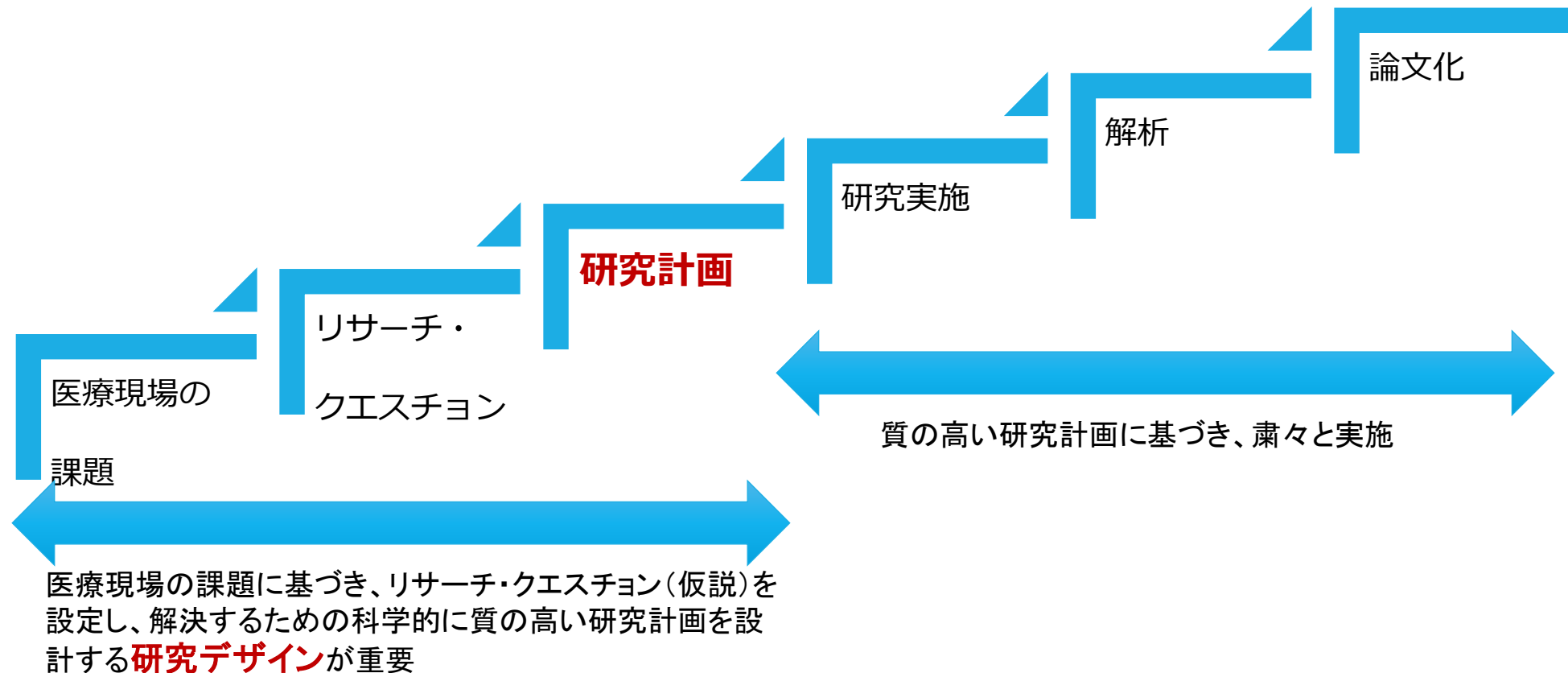
- 次のステップを正しく並び替えましょう
(米国における小学校理科の問題から)

Organize in Order the Following Processes for Scientific Research

1. Make a conclusion
2. Identify your problem/question
3. Conduct your experiment
4. Make your hypothesis
5. Write your procedure
6. Research your topic
7. Collect data and make observations

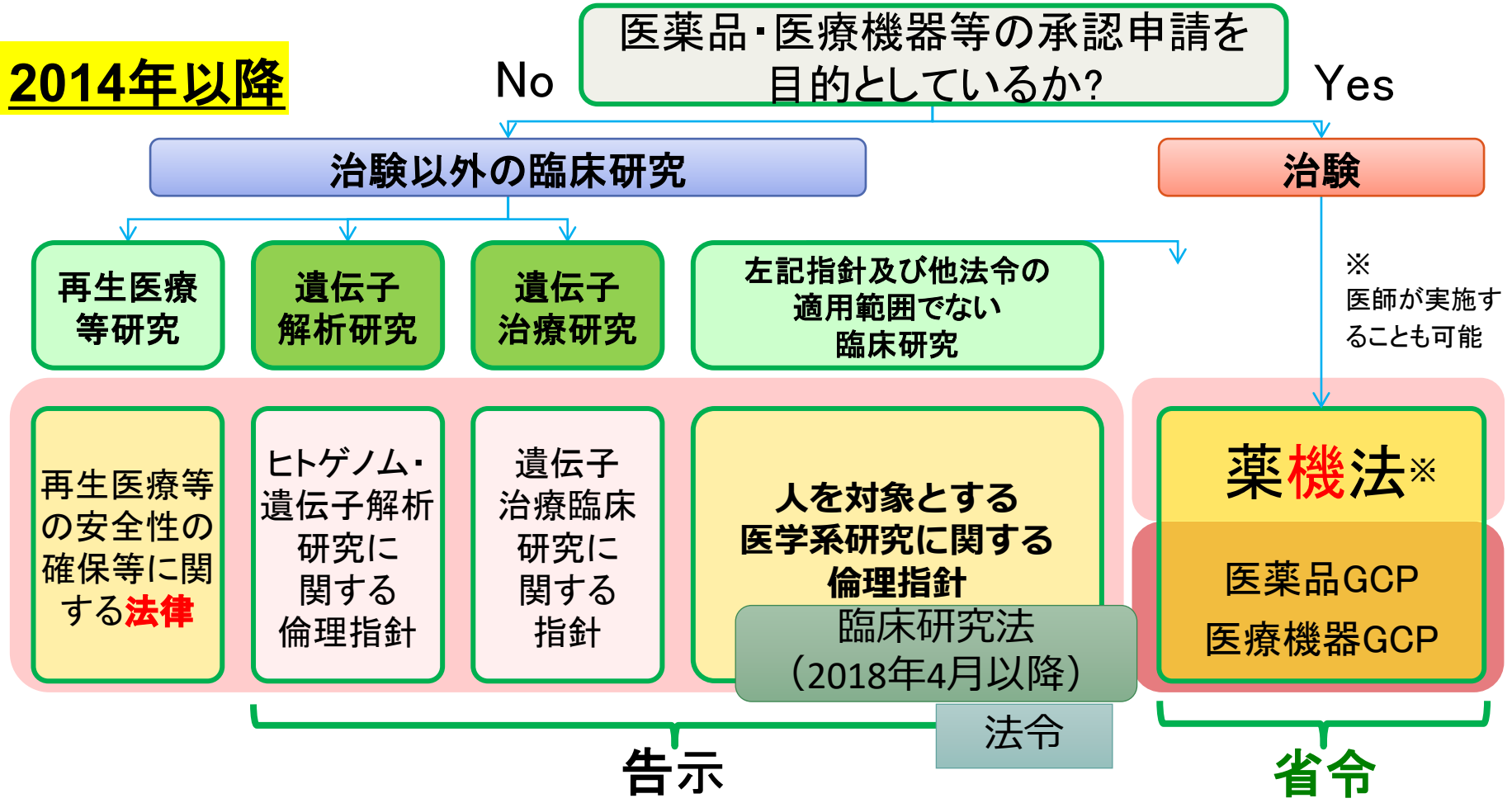


臨床研究の進め方



臨床研究に関する日本の規制

2014年以降

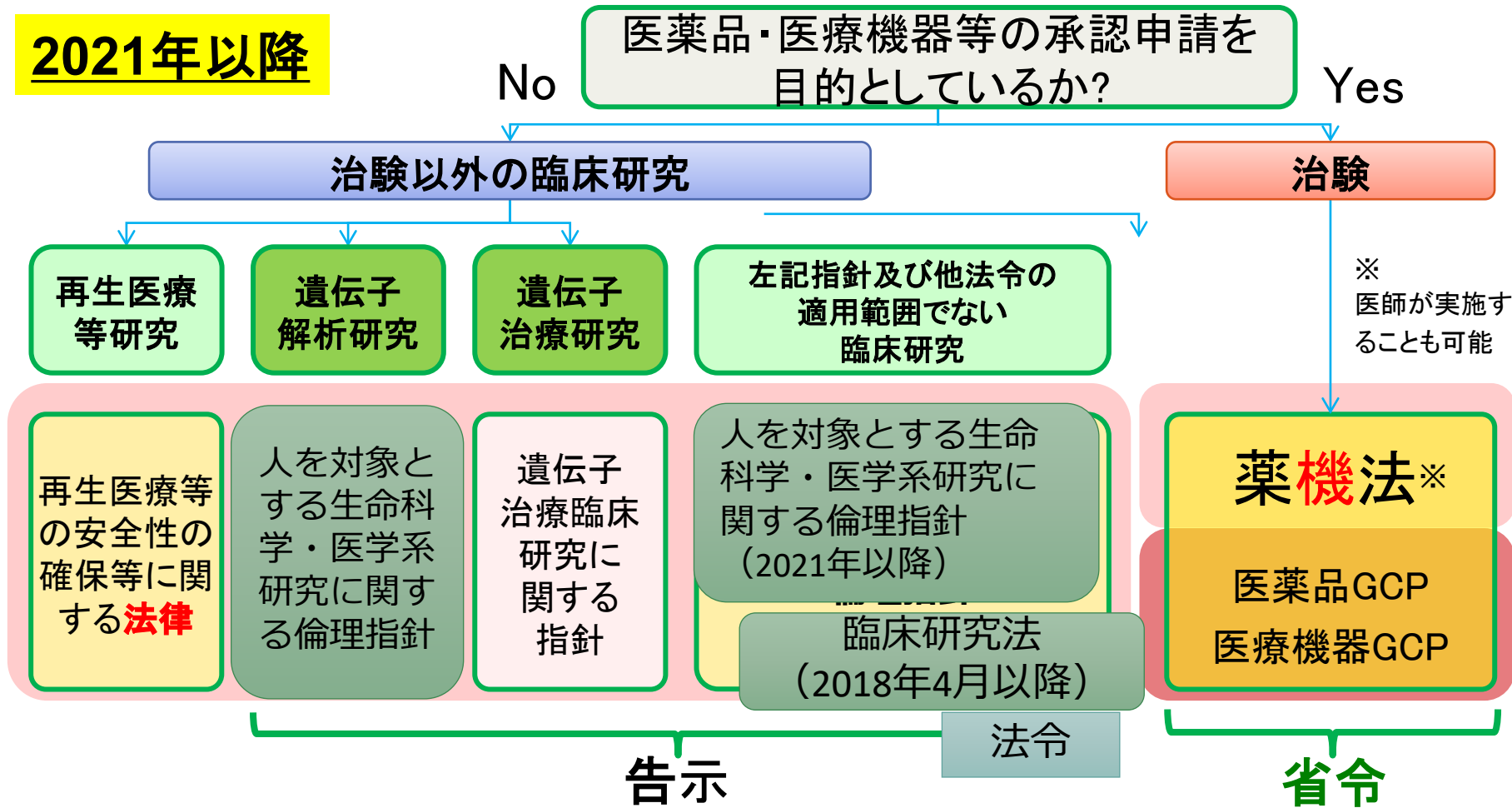


医師主導(主として 臨床研究):
医師が科学的・倫理的な計画立案～データの取りまとめ、信頼性、資金調達等に責任を持つ

企業主導(治験):
開発を行う企業が計画立案～データの取りまとめ等に責任を持つ
医療機関は企業からの依頼を受けて、省令、計画を遵守して実施し、データを提供

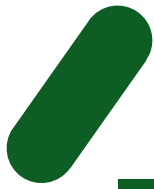
臨床研究に関する日本の規制

2021年以降

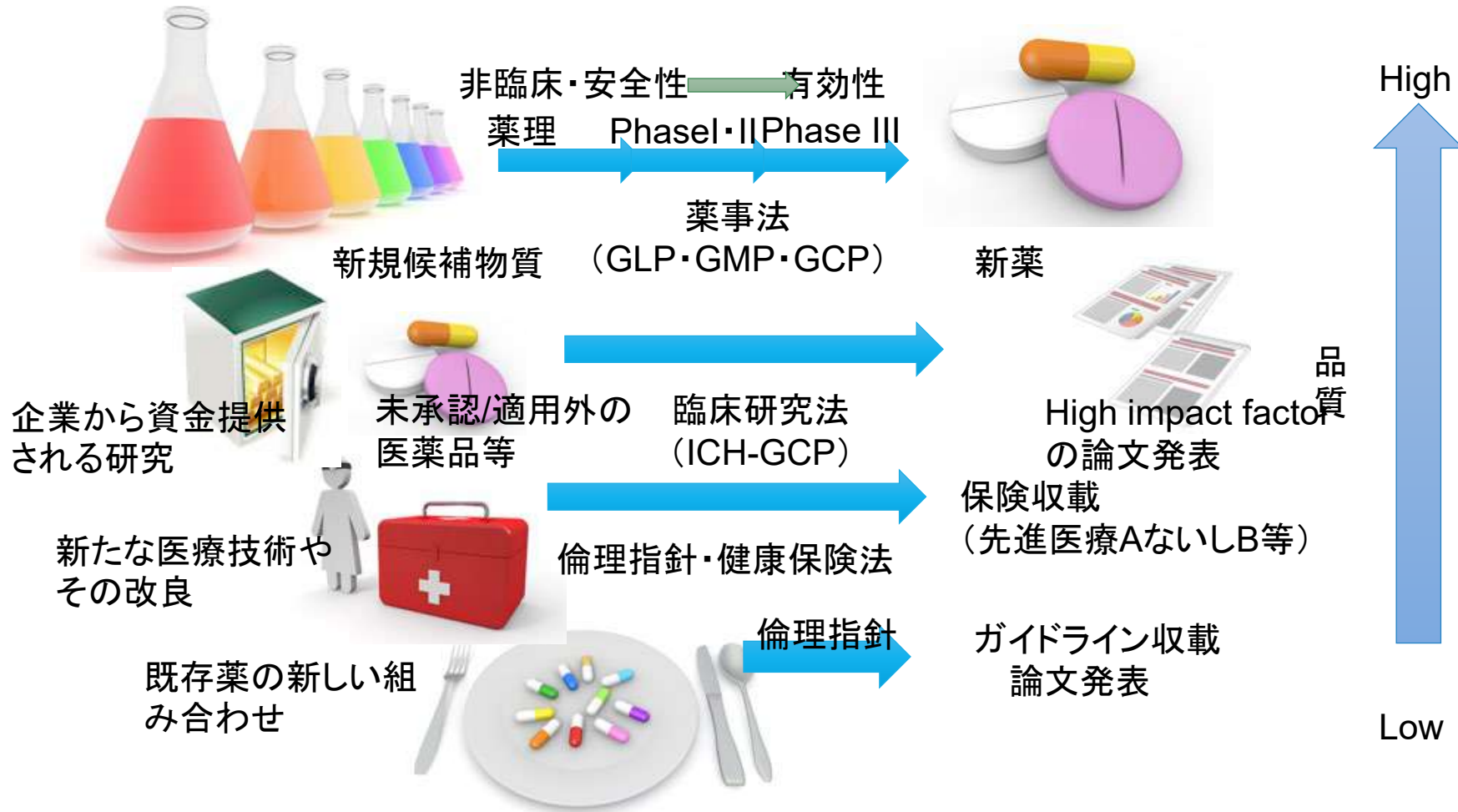


医師主導(主として 臨床研究):
医師が科学的・倫理的な計画立案～データの取りまとめ、信頼性、資金調達等に責任を持つ

企業主導(治験):
開発を行う企業が計画立案～データの取りまとめ等に責任を持つ
医療機関は企業からの依頼を受けて、省令、計画を遵守して実施し、データを提供



臨床研究の種別と出口の違い



臨床研究の計画～実施までの準備は？



アンメットニーズ「脳卒中へのA薬投与による新規治療」により、既存治療にくらべA薬による治療成功割合を20%改善する
投与経路：内服（1日に1回・経口投与）



候補化合物の最適化、
製剤化、非臨床試験の実施

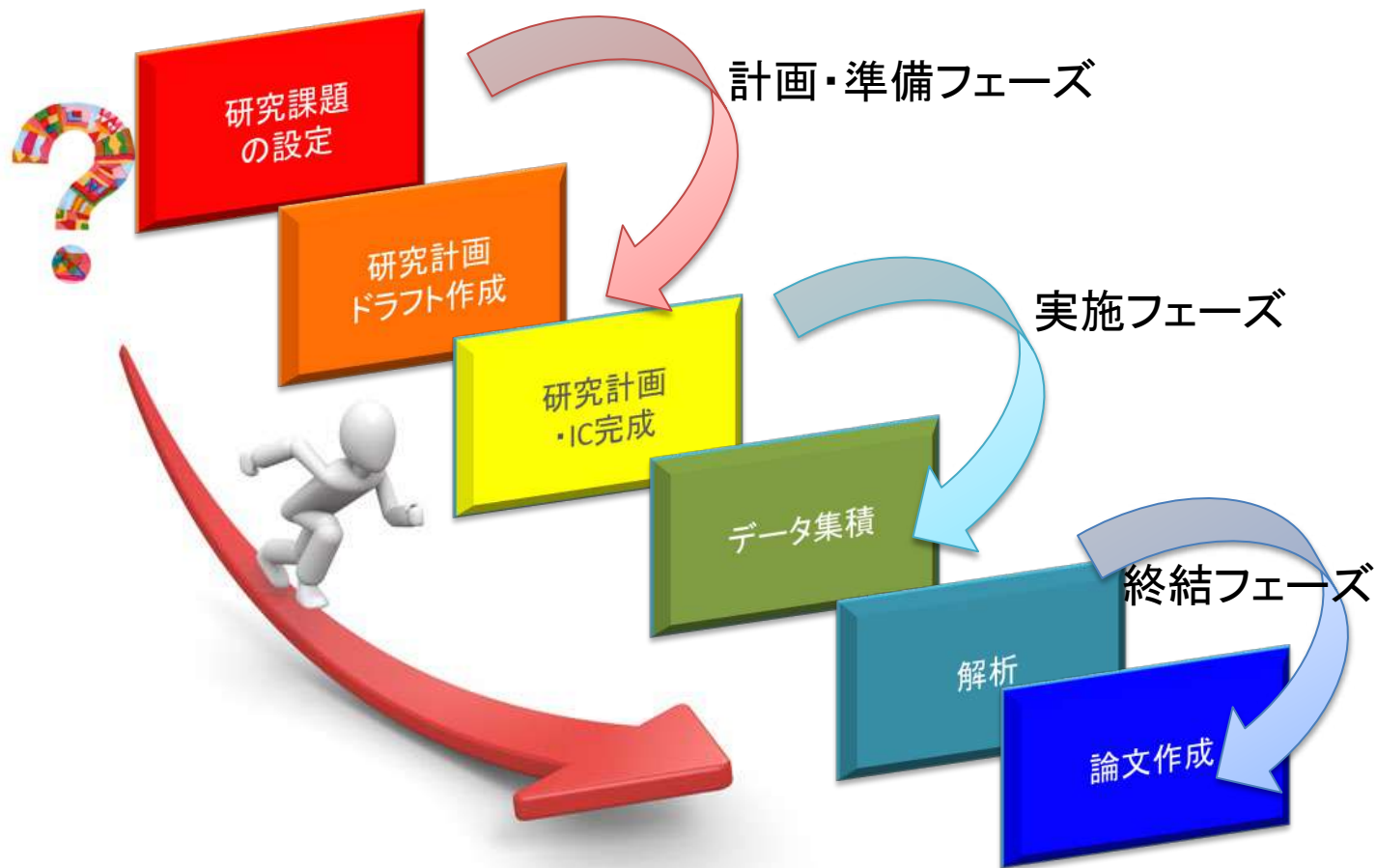


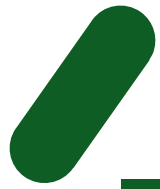
PICOによる対象・デザインの明確化、実施計画書のドラフティング



どうやって試験計画を実現する？
実施には何が必要？

臨床研究計画～実施～終結の各段階





研究課題の設定



Clinical Question (臨床上の課題)



Research Question (研究課題) への Break Down



©不二家

- P** Patient: 対象
- E** Exposure/Intervention: 曝露・介入
- C** Comparison: 比較対照
- O** Outcome: 評価アウトカム

良いPECOかのチェック

FINERとは...

Feasible (実現可能性)

Interesting (科学的興味深さ)

Nobel (新規性)

Ethical (倫理的)

Relevant (社会的な意味)

(Hulley、医学的研究のデザイン: 研究の質を高める疫学的アプローチ- 第3版、2009)

もし、適切なPECOが設定されていないと...



取るべきデータが取れないなどの「取り返しのつかない事態」になることも...

事例：PICOを用いた構造化

アンメットメディカルニーズ：再発脳卒中に対する新規治療

臨床的な気づき (CQ)

2年前に虚血性脳卒中を発症した患者において、別の併存疾患である高脂血症に用いたHMG-CoA還元酵素阻害薬であるAスタチンという薬剤を1年半前から投与したところ、当該患者では脳卒中の再発が起きていない。Aスタチンはひよっとすると脳卒中の再発を低減するかもしれない。

PICOによる構造化

P: 虚血性脳卒中を発症し、症状が安定した症例

I: スタチンA

C: 無治療

O: 脳卒中の再発

構造化された問い (RQ)

虚血性脳卒中患者において、スタチンAは無治療に比較し、脳卒中の再発を低減するか否か

事例：FINERによるRQの妥当性確認

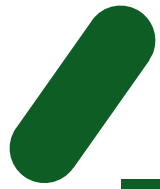
- **Research Question (RQ)の妥当性**

- 先行研究の調査

- 先行する症例報告の論文Bでも、自分が診た症例と同様のケースが存在していた。Aスタチンは、基礎研究の論文Cにおいて、血管内の炎症を抑える効果があることが報告された。

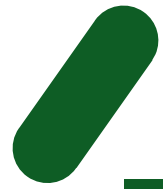
- FINERによる確認

- F（実現可能性）：脳卒中経過観察中の症例で、高脂血症合併であればAスタチンを保険診療下に前向きに投与・観察研究を組める
- I（科学的興味深さ）：アンメットメディカルニーズ。主要評価項目を脳卒中再発とするかどうか。
- N（新規性）：日本人でのエビデンスは得られておらず臨床試験登録でもまだ研究が行われていない
- E（倫理性）：無治療群の設定を行うかどうか要検討
- R（社会的な意味）：新規治療法として確立できれば価値は高い



評価アウトカムの設定

- OutcomeはRQによって様々
 - 死亡
 - 疾患の発生、再発、重症化
 - 入院
 - QOL
 - 検査値
- 良いアウトカムとは？
 - RQにとって切実
 - 科学的に測定可能
 - 改善可能



評価項目へのブラッシュアップ

アウトカムから、評価項目（Endpoint）を設定

- 測定可能か？
- 客観性はあるか？

研究主目的に対応する主要評価項目を考える

- FINERの過程を通して、主要評価項目を決定

事例：エンドポイントの設定

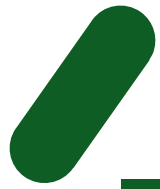
• エンドポイントの妥当性に関する考察

- RQで設定した「脳卒中の再発」を評価項目とした場合には、多くの症例に対して研究を実施しなければ差の検出をすることができないが、まだ探索的な検討の段階であるため、大規模なコストと労力をかけることはできない。
- そこで、脳卒中の再発の代わりとなる評価指標を検討した。
- 脳卒中の再発と総頸動脈の内膜中膜複合体厚（IMT）とは正の相関があり、真のエンドポイントである「脳卒中再発」の代わりに、代理エンドポイントとして「ベースラインと投与1年後のIMTの測定値の差」を測定することには、いくつかの先行研究から妥当性があることがわかったため、生物統計家と相談して主要評価項目は「ベースラインと投与1年後のIMTの測定値の差」と設定した。

事例：研究仮説の設定

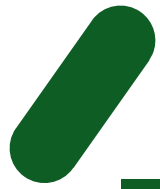
• 研究仮説の構築

- 論文Bより、限られた少数例ではあるが、Aスタチンを投与された虚血性脳卒中の患者において、脳卒中の再発率が低減していることが報告された。
- また、Aスタチンはコレステロールを抑える薬効を有しているが、論文Cより血管内の炎症を抑える効果もあることが示唆されている。
- 以上より、本研究では虚血性脳卒中患者において、Aスタチン投与群と無治療群を比較することにより、Aスタチン投与群で脳卒中再発が低減することを研究仮説として設定し、虚血性脳卒中におけるAスタチンの有効性と安全性を確認する。
- 本研究の主要評価項目は、「ベースラインと投与1年後のIMTの測定値の差」とした。



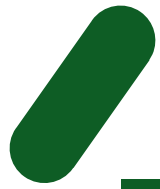
統計学的項目

- 各評価項目に対応する解析手法を記載
 - 有意水準も記載
 - 片側検定か両側検定かを吟味
 - 医学研究における仮説の多くは、片側検定を用いた議論がふさわしい
- 解析手順の詳細は、統計解析計画書に
 - SAP : Statistical Analysis Plan
- 解析手法は、データのタイプに応じ、一意に定まるものではない
 - 評価項目とセットで生物統計家と相談すべき



サンプルサイズ設計

- 主要評価項目に対する解析手法が定まってから
- 当該解析手法、有意水準の下、
臨床的に意義のある差を、ある検出力で
統計的有意差ありと判断するに必要な最小例数
 - 検出力：期待する差が存在する場合に、
帰無仮説を棄却する確率
 - 例数が多いほど、検出力は向上する
 - 過剰な例数では、臨床的に意義のない差も
統計的有意差ありと判断する確率が高くなる
 - 観察中の脱落を加味し、最終的に決定



プロトコルシノプシスの作成

リサーチクエスチョン（RQ）から研究計画へ

- RQに適合した明確な研究目的を設定する
- 研究目的を達成するために必要な研究デザイン・明確な研究目標を設定する



- ・研究を実施する真のニーズを把握する
- ・最終成果物を決定する(品質基準・完了基準・成功基準の決定)
- ・3要素(品質(スコープ)、時間、費用)の優先順位を決定する

プロトコルシノプシスに最低限記載すべき項目

- ・研究目的
- ・研究デザイン
- ・対象集団(選択基準・除外基準)
- ・症例数
- ・エンドポイント

記載すべき項目については、ICH E8(臨床試験の一般指針)を参照



臨床研究、これだけで出来るの？

プロセスマネジメントという考え方

フルプロトコル作成の前に

臨床試験実施計画書の
要求事項

研究者が準備できる
リソース
(ヒト・モノ・カネ)

臨床試験実施計画書の要求事項と、リソースの
バランスが取れている臨床試験

現在のリソースで適切に管理できる臨床試験のレ
ベルを踏まえた計画立案が必要

リソース計画とプロセス

- 試験を計画・実施するのに必要となるもの=リソース



試験対象薬



試験実施計画



プロジェクトチーム



資金



被験者



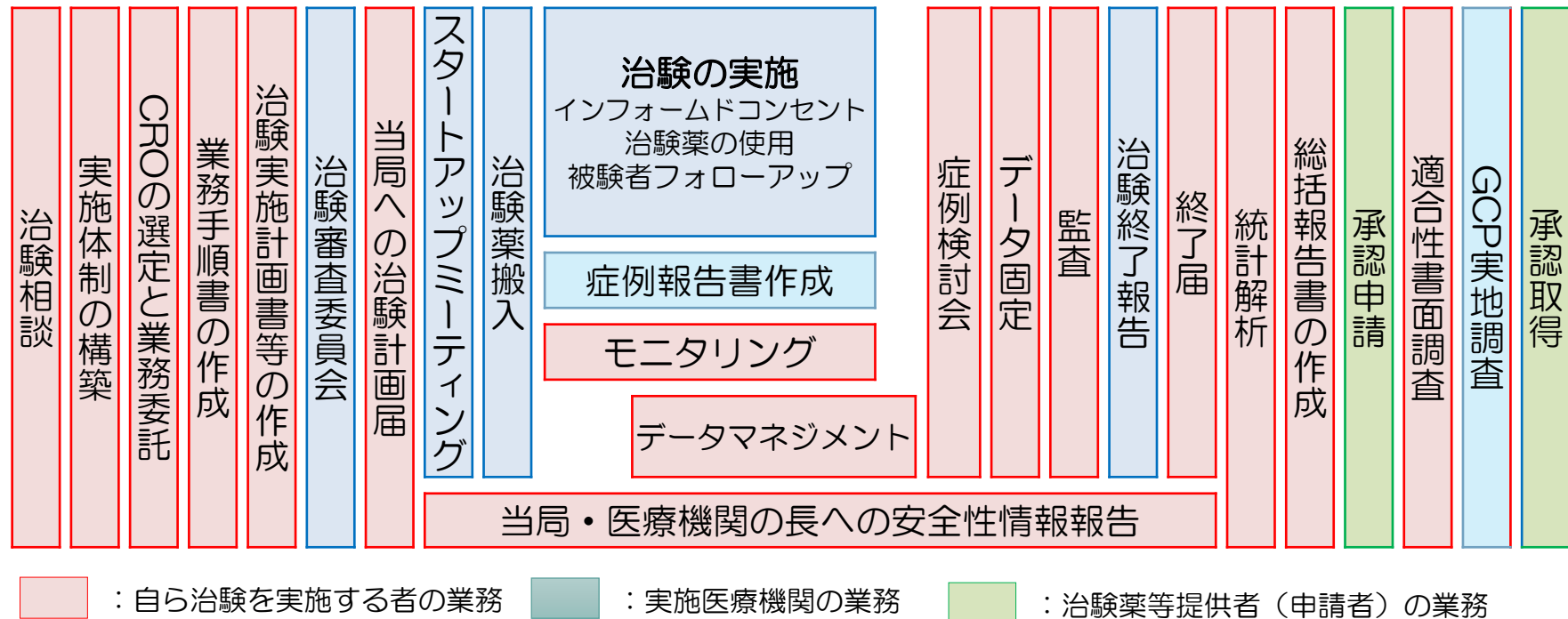
薬効薬理試験・非臨床試験
物性試験・化合物最適化



医療機関・責任医師

リソース計画とプロセス

- どうやって試験計画を実現する？ = 試験計画を実施するのに必要な成果物と活動を定義する→プロセス



引用: 日本医師会山本先生作成スライドより一部改変

リソースマネジメントの定義（PMBOK）

- プロジェクト資源マネジメントは、プロジェクトを成功裏に完了させるために必要な資源を特定し、獲得し、マネジメントするプロセスからなる。
- これらのプロセスは、適切な資源を、適切なときに、適切な場所でプロジェクト・マネジャーとプロジェクト・チームが利用できることを確実にするのに役立つ。

（引用：プロジェクトマネジメントの知識体系（PMBOK）第6.0版より）

リソースマネジメント

- プロジェクト資源マネジメントは、プロジェクトを成功裏に完了させるために必要な資源を特定し、獲得し、マネジメントするプロセスからなる。



資金・Grant



プロジェクトチーム



試験薬



非臨床データ・知財



プロジェクトの計画



品質管理



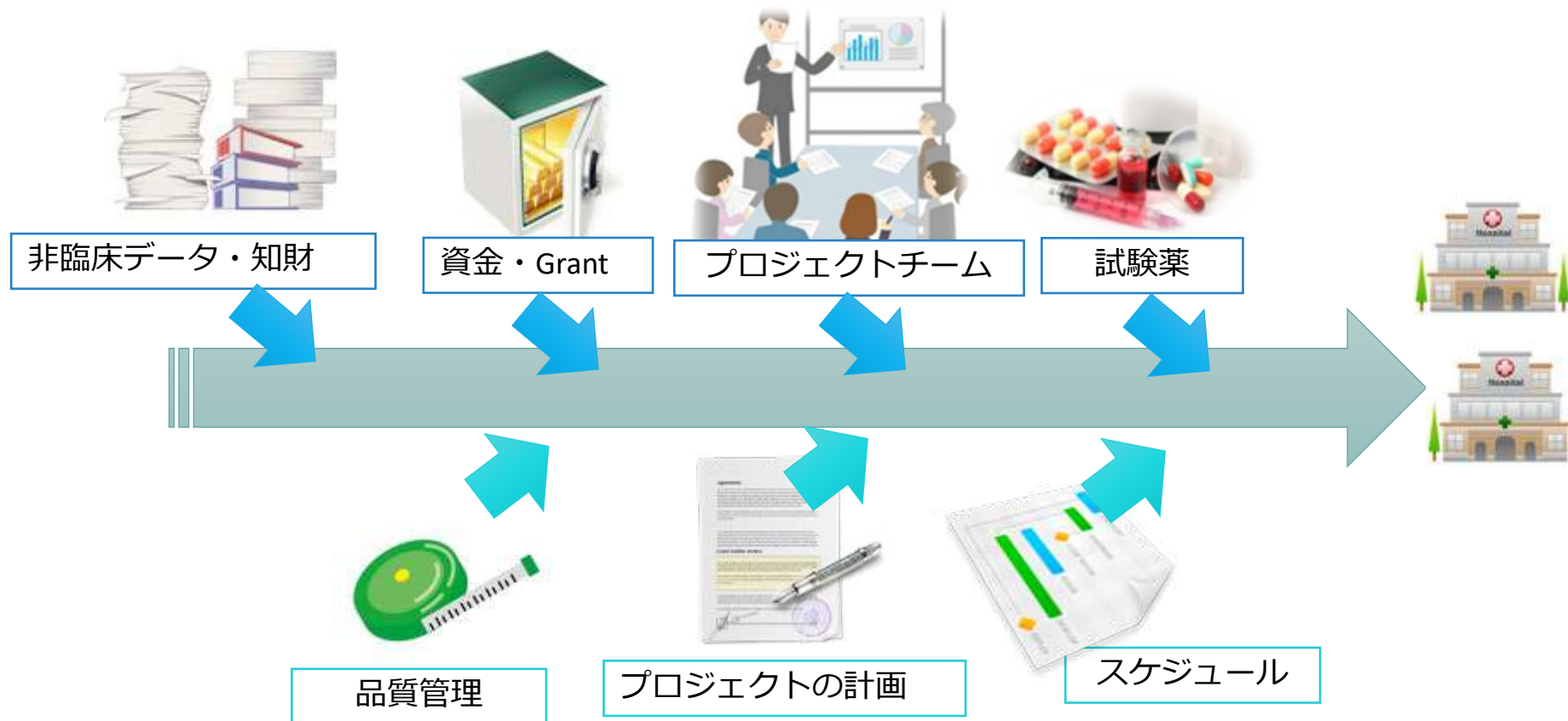
スケジュール

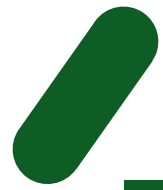
リソース

プロセス

リソースマネジメント

- これらのプロセスは、適切な資源を、適切なときに、適切な場所でプロジェクト・マネジャーとプロジェクト・チームが利用できることを確実にするのに役立つ。





リソースマネジメント、どうやるの？

リソースとプロセスの明確化

試験終了までに必要な成果物の特定→プロセスを検討する（アクティビティ定義）



チームビルディングと役割の明確化

プロジェクト憲章やプロジェクト計画書に基づき、チームメンバーをアサインする。

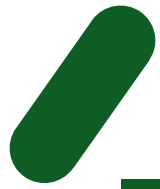
プロジェクトにおける役割を明確化する。



リソース計画とリスクマネジメント

プロジェクト計画と品質方針に基づき、リソースを配分する。

初期リスクを特定、監視し、マイルストーンが達成できるように進捗管理する

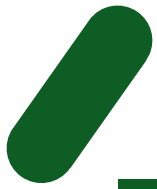


見積の種類

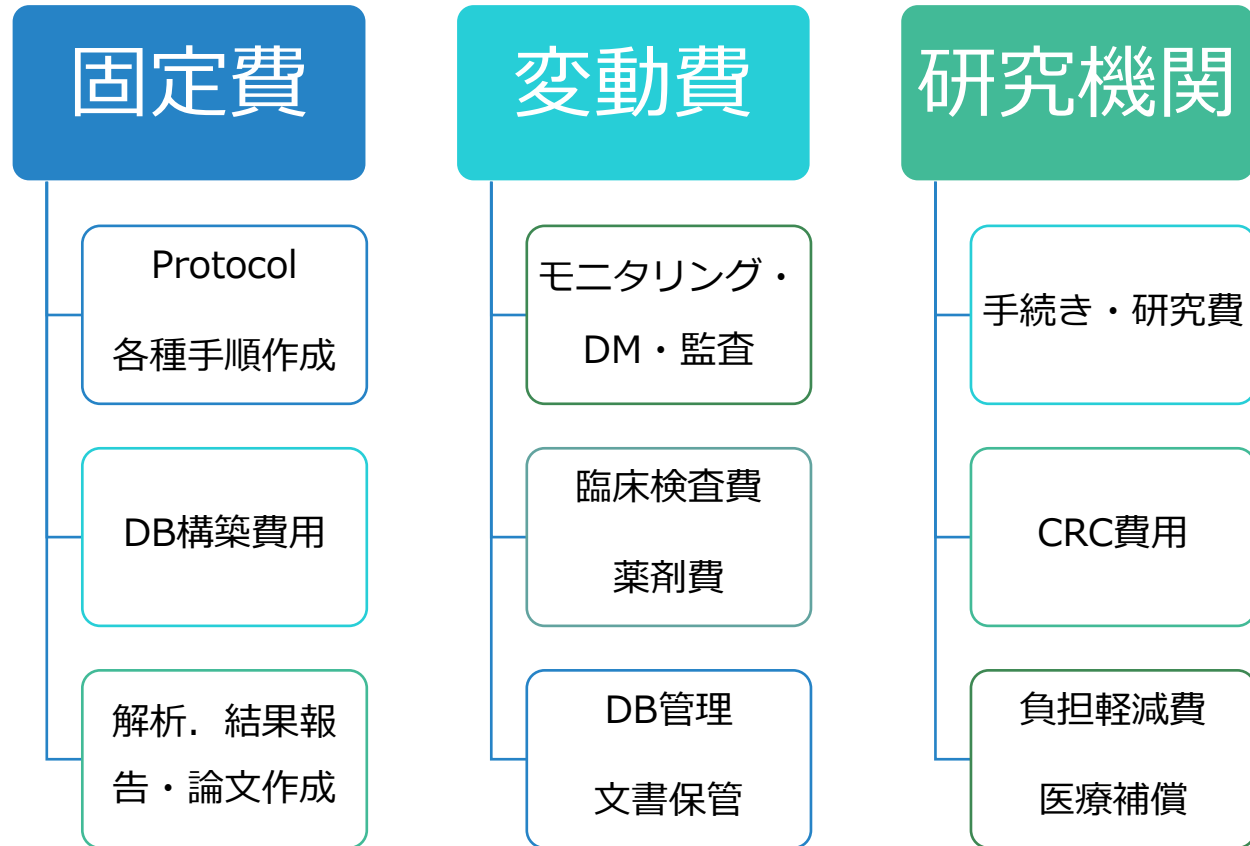
研究に必要な費用を見積もる（見積予算）

クラス	内容	見積精度
超概算見積 (OME)	OME (Order of Magnitude Estimate) は詳細な研究計画がない段階で実施する見積。計画の経済性分析を目的とし過去実績等からの類推見積法により実施する。	±20~30%
概算見積 (PCE)	PCE (Preliminary Cost Estimation) は研究計画骨子が作成された段階で実施する見積。予算承認を目的としモデルを用いた係数積算法により実施する。	±10~20%
詳細見積 (DCE)	DEC (Definitive Cost Estimate) は、研究計画が確定した段階で実施する見積。競争入札を目的とし単価、数量等による積上積算法により実施する。 DCEは、研究遂行中の中間評価にも用いる。	±5~10%

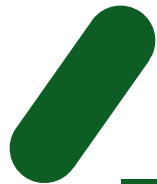
目指す品質と見積予算がマッチしているかどうかをチェックする



概算見積



全ての作業は、一度費用に換算する必要があります。
(自前でも、工数に応じた費用が必要で0円にはなりません)



概算見積～研究計画概要・リソースに関する情報

<研究計画概要>

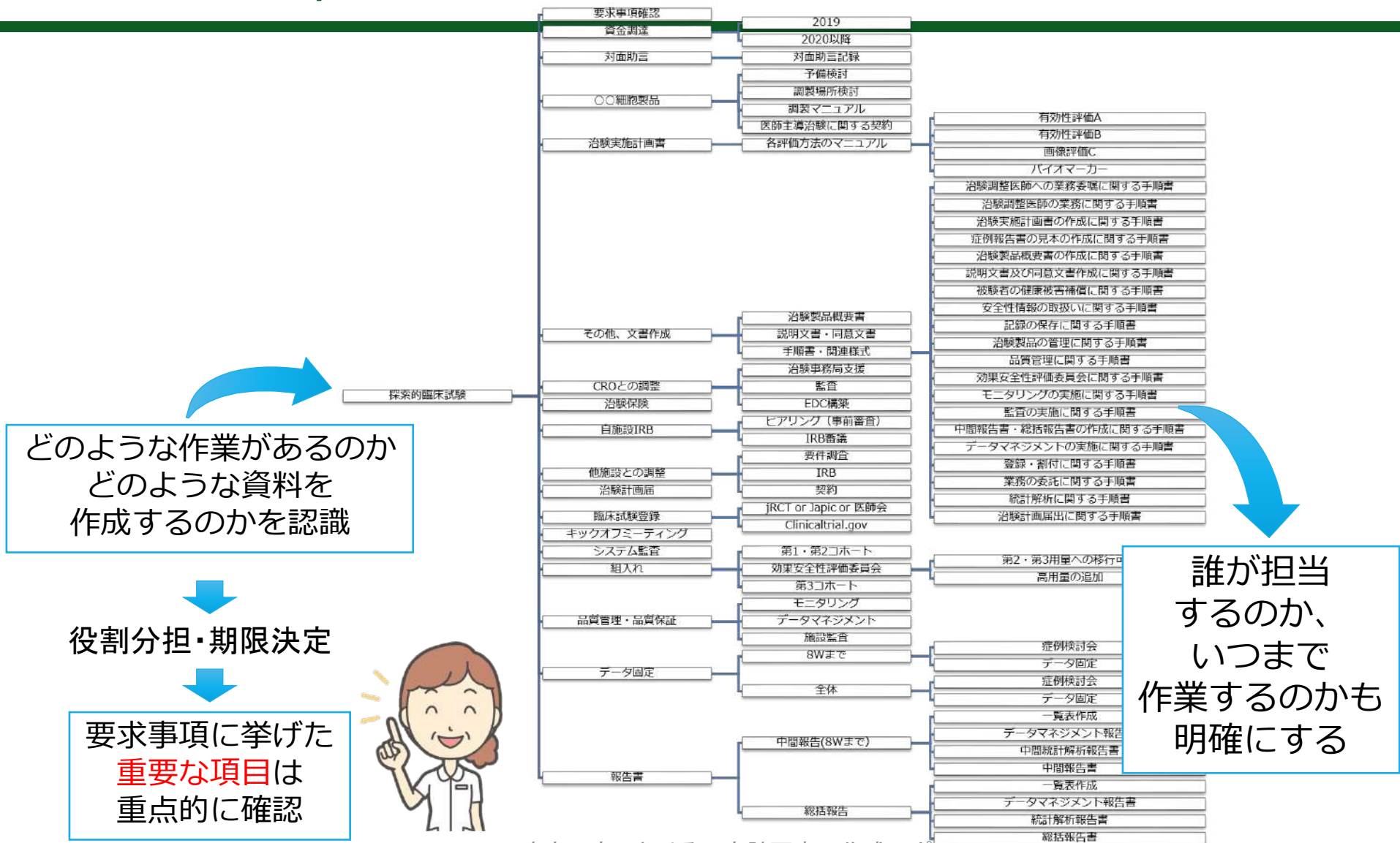
項目	概要
研究題目	
実施体制	
シエーマ	
研究目的	
研究期間	
評価項目	
適格基準	
目標症例数	

概算見積のために必要な情報について、整理をする

<リソースに関する情報>

項目	概要
施設	数、地域
モニタリング	体制
監査	体制（有無）
症例報告書	紙か電子か
データマネジメント	委託有無
統計	委託有無
臨床検査	中央測定するかどうか
CRC	利用有無
論文	ライティング利用有無

詳細見積 ; 必要なワークロードを特定し、予算化



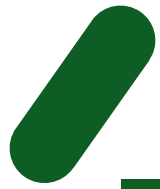
どのような作業があるのか
どのような資料を
作成するのかを認識

役割分担・期限決定

要求事項に挙げた
重要な項目は
重点的に確認



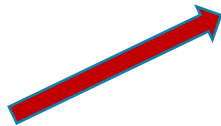
誰が担当
するのか、
いつまで
作業するのも
明確にする



詳細見積

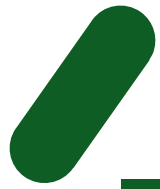
・ 研究企画・管理

- ① 実施計画書・手順書作成
- ② 試験薬調達費用
- ③ システムやツールの構築・管理
- ④ 施設選定（モニタリング）
- ⑤ モニタリング・監査
- ⑥ 症例登録・データマネージメント
- ⑦ 臨床研究保険購入費
- ⑧ 解析・論文作成
- ⑨ 実施医療機関の費用
- ⑩ その他（文書の保管等）
- ⑪ 各研究機関での経費
- ⑫ 論文掲載費



・ 研究機関経費

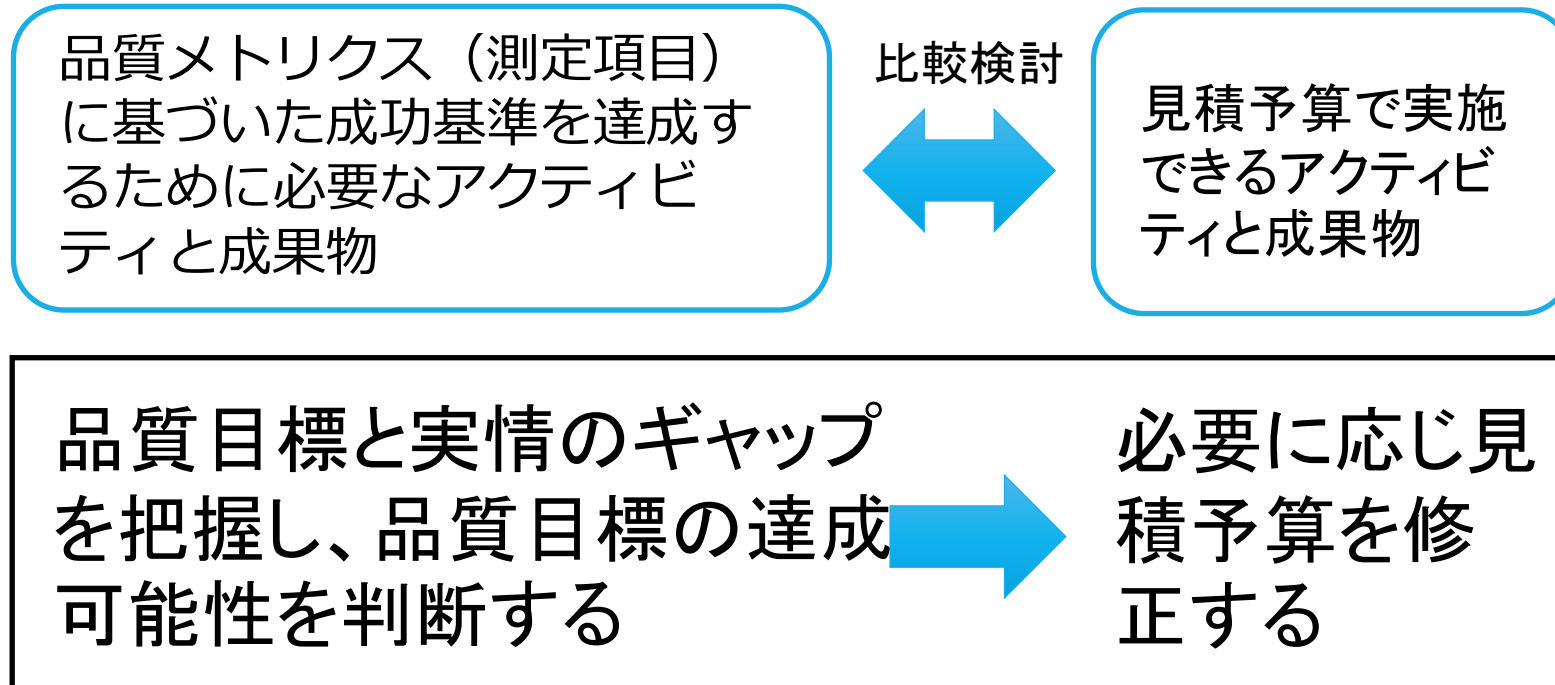
- ① 研究費
- ② 試験薬管理費
- ③ 事務的費用
- ④ IRB費用
- ⑤ 人件費（CRC費用）
- ⑥ 備品、旅費、謝金など（発生する場合）
- ⑦ 補償・賠償（発生する場合）
- ⑧ 検査等の諸費用
- ⑨ 被験者負担軽減費



見積の評価

見積予算の評価 (Check Estimate)

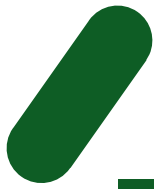
- 計画した見積予算で、要求される研究の品質目標を達成できるかどうかを検討する



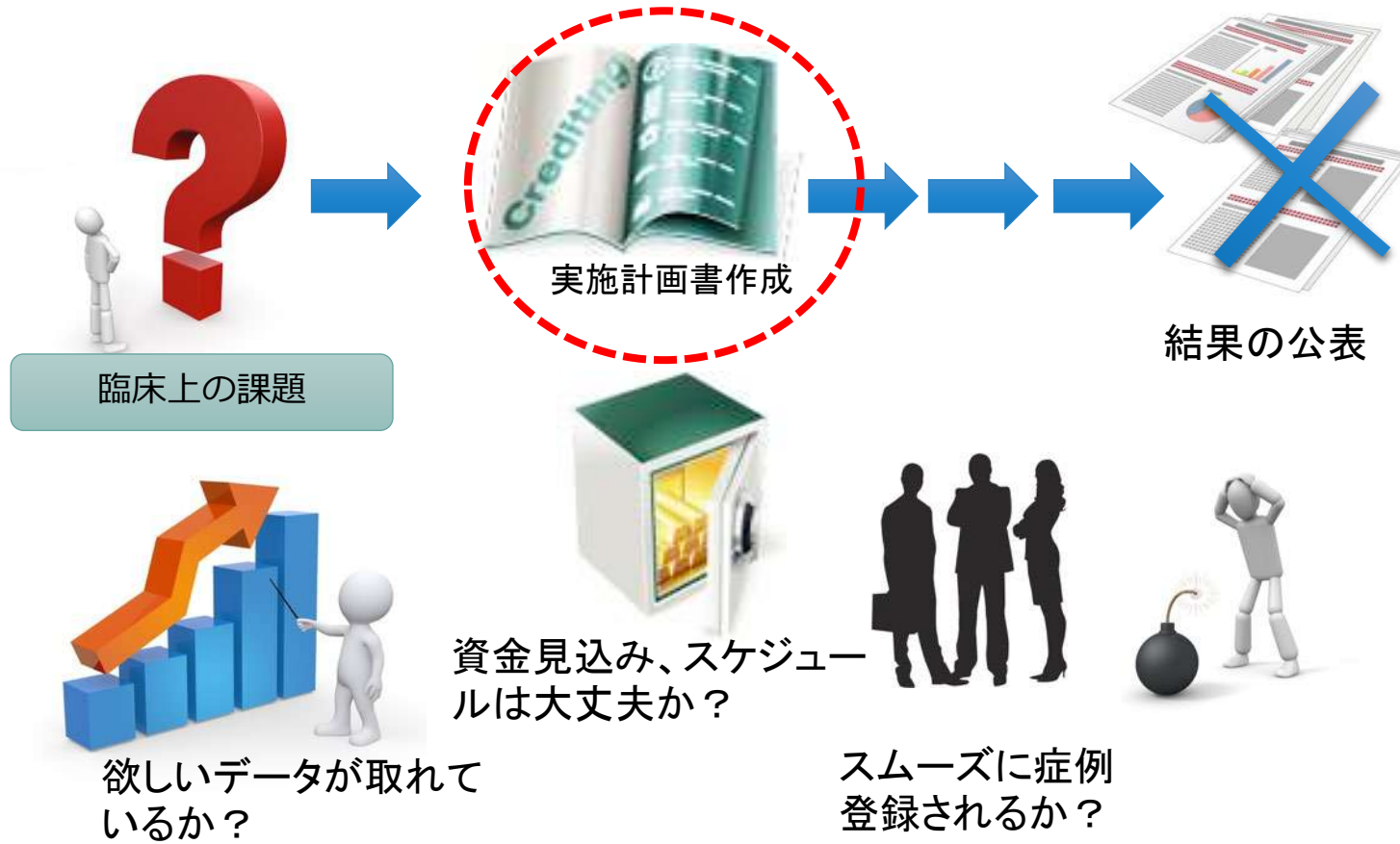


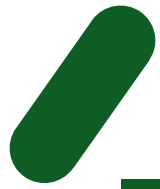
臨床研究の実施に向けた準備

その研究、本当に実施可能ですか？

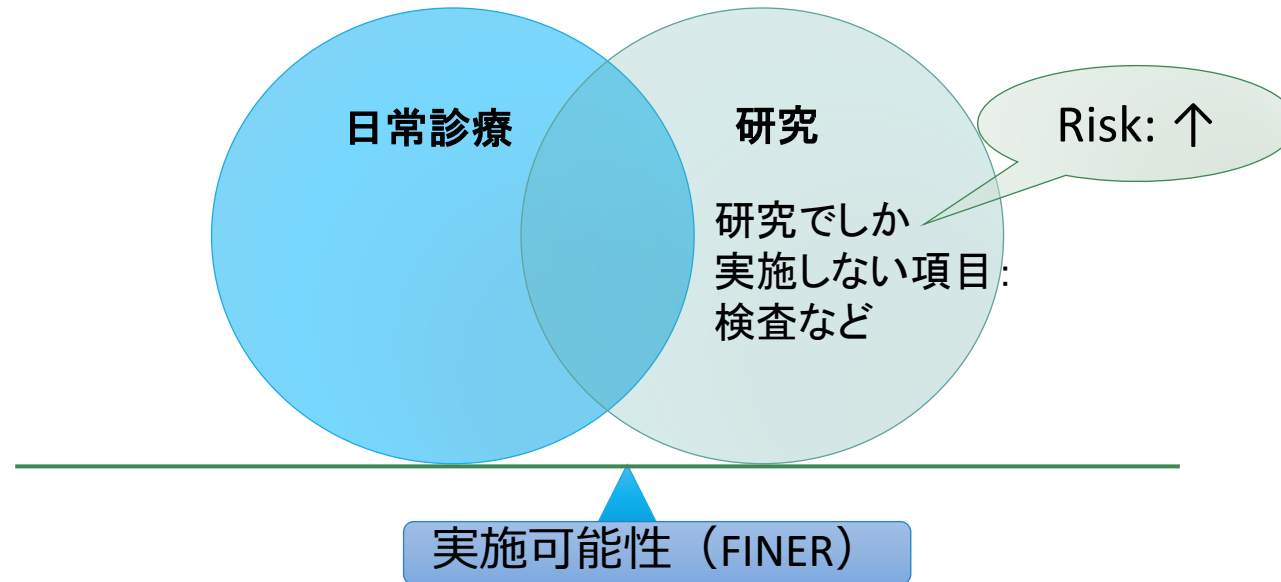


課題：臨床研究計画時におちいりやすい罠

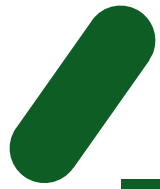




リスクの考慮～Quality by Design



- 患者のリスク: 患者を医薬品を服用することによる危険から守る→デザイン段階で考慮が必要
 - 安全性データの評価項目 ※特に化合物としての危険性が高いもの
- 品質確保上のリスク
 - 有効性データの評価項目



リスクの洗い出し

リスクとは

- もしそれが発生すれば、少なくとも1つのプロジェクト目標（品質（スコープ）、時間、コストなど）にプラスやマイナスの影響を与える不確実な事象あるいは状態のこと



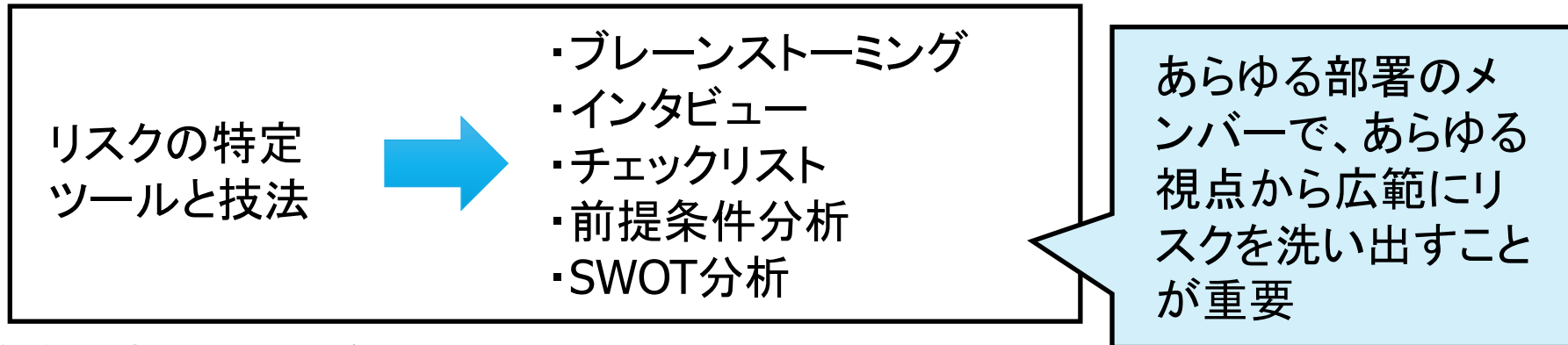
リスクは、それが起こったときに目標に与えるインパクトとそれが起こり得る確率からなる

- 研究目標を達成するために重要となるプロセスとデータを特定する。
- その重要となるプロセスとデータに大きな影響を与えるリスクを特定する。

リスクの特定

リスクの特定とは

- 起こり得る事象とその原因を洗い出し、分析する
- リスクへの対策が講じられるレベルまで具体化する



臨床研究における主なリスク区分

- 臨床研究固有のリスク
安全性、試験デザイン、データ管理、予算管理、スケジュール、研究管理など
- 実施体制・運用システムのリスク
実施医療機関、手続き、教育訓練、手順書、リソースなど

リスク評価



臨床試験で起こりうるリスクについて、原因、発生確率、影響度について検討



リスクについての対処法を予め検討：プロトコルなどを見直し

- 実施体制
- 研究独自
- 予算
- 時間

http://www.jmacct.med.or.jp/information/files/lisk_checklist.xls

臨床研究リスク評価チェックリスト

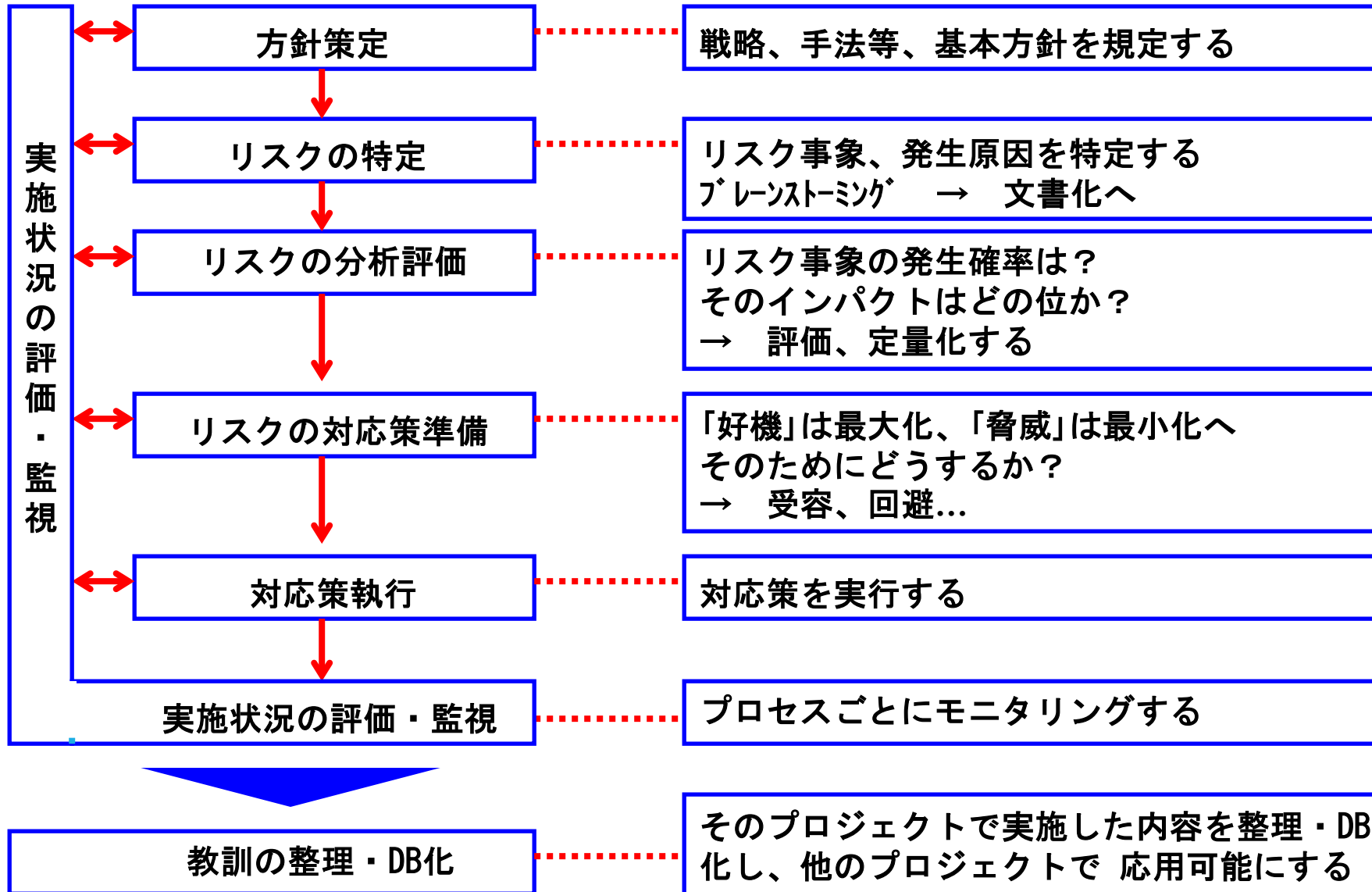
分類	リスク評価の観点	リスク-低	リスク-中	リスク-高	適用不可
1. 臨床研究固有のリスク					
安全性	試験物の安全性(承認有無)	○市販品である	○適応外であるが市販品	○未承認である	<input type="checkbox"/>
安全性	試験物の安全性(有害作用)	○試験物による有害作用のリスクは低い	○試験物による有害作用は知られている	○試験物による重大な有害作用などが知られている。あるいは初めてモットに適用する	<input type="checkbox"/>
安全性	治療の位置づけ	○標準的な治療	○標準的な治療ではないが、リスクは低い	○標準的に実施されておらず、リスクが高い	<input type="checkbox"/>
安全性	併用する治療について	○併用する治療はない	○併用治療のリスクは低い	○併用治療との相互作用等のリスクが高く、注意を要する	<input type="checkbox"/>
研究実施	研究の相	○明確あるいは市販後臨床試験である	○相/添相である	○相等の早期フェーズである	<input type="checkbox"/>
研究実施	研究の種類	○疫学的少ない介入研究、観察研究である	○ICH-GCPに準拠が必要な介入試験である	○承認を目指す試験である	<input type="checkbox"/>
研究実施	実施手順(医師・研究者)	○日常診療の範囲である	○日常診療と異なる手順はあるがトレーニングで対応できる	○日常診療を超える複雑な手順が必要である	<input type="checkbox"/>
研究実施	実施手順(被験者)	○実施手順の被験者への負担は軽い、あるいはない	○実施手順が通常の治療の範囲である	○実施手順が通常の治療の範囲を超え、負担となっている	<input type="checkbox"/>
研究デザイン	目的	○多くの症例での検証を行う	○標準治療・診断法との比較を行うなどの比較的多い症例で有効性の検証を行う	○限られた集団での安全性評価及び適用量探索などの探索を行う	<input type="checkbox"/>
研究デザイン	研究デザイン	○既存の研究デザインである	○既存のデザインであるが、新たな評価方法を用いている	○新しい研究デザインを用いている	<input type="checkbox"/>
研究デザイン	対象集団(サンプルサイズ)	○母集団を代表する対象が適切に選択されている		○対象症例が少なく、適切な集団でない可能性がある	<input type="checkbox"/>

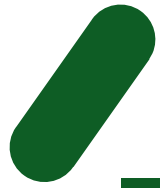
発生しやすいリスクかどうかについて、定性的に検討済み



リスクマネジメント

大阪大学岩崎先生のスライドより引用、一部改変

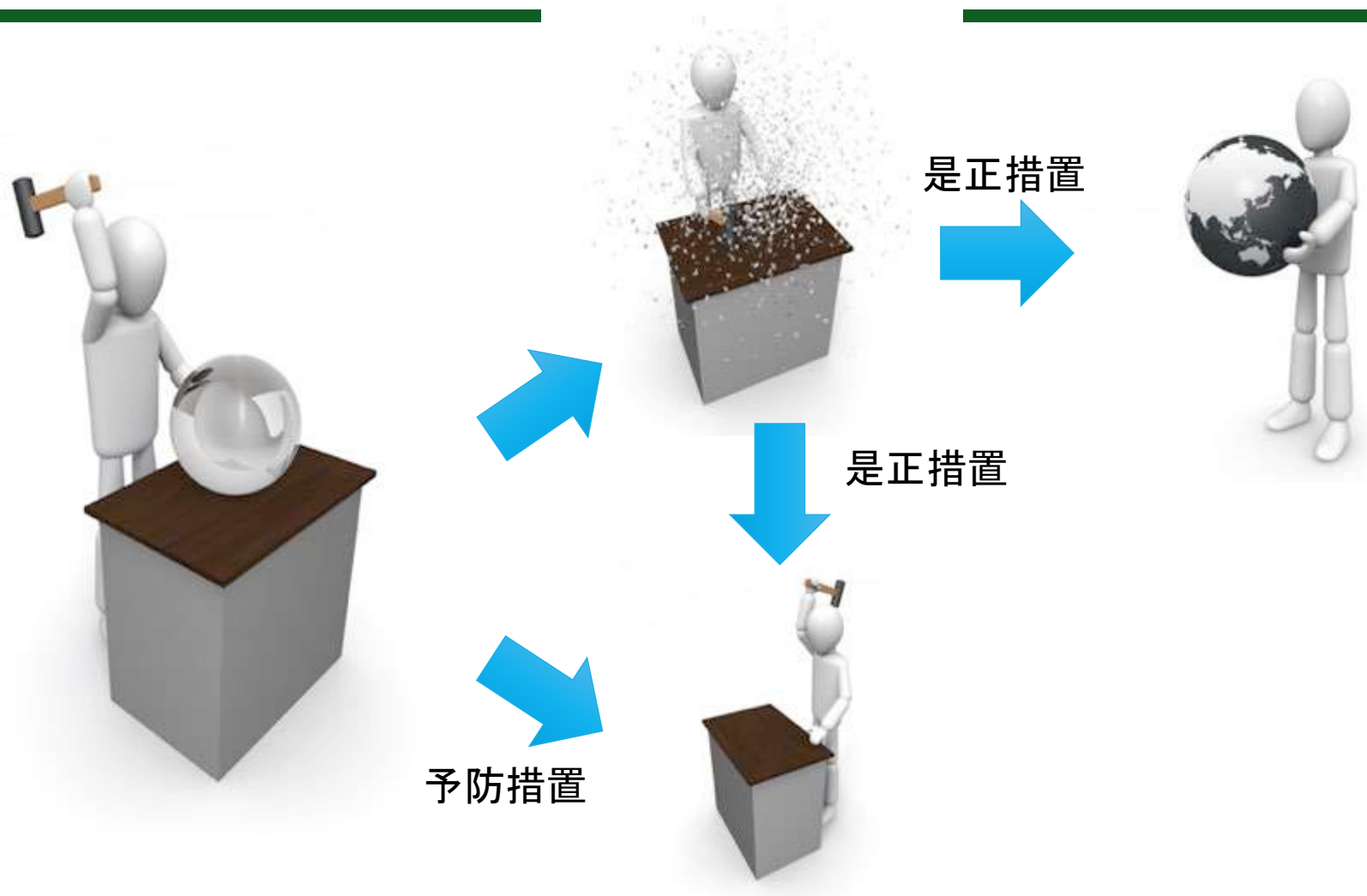




是正措置と予防措置

- 是正措置：Corrective Action →再発の防止
 - 不適合の再発を防止するための不適合の原因を除去する措置 (QMS省令,ISO13485)
 - 検知された不適合又は望ましくない状況の原因を除去する措置 (ICH Q10,ISO9001:2005)
- 予防措置:Preventive Action →予測して防止
 - 起こり得る不適合の発生を防止するためにその原因を除去する措置(QMS省令, ISO13485)
 - 起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置(ICH Q10, ISO9001:2005)

是正措置と予防措置の例



データ取得項目の確定

データ項目の確定：下記の作業を行う。
→研究カレンダー及びモニタリング対象項目を確定する

評価項目→
論文での図表イメージを作成

例) 抗腫瘍薬の臨床評価
・被験者背景：Table1
主要評価項目：無再発生存期間
(Table2)
副次評価項目：副作用の発現率
(Table3)
探索的評価項目：背景因子ごとの
フォレストプロット(Figure1)
・・・



測定項目→
臨床試験の質を担保するた
めの項目を設定

例) 抗腫瘍薬の臨床評価
・エンドポイント・図表に必要なデー
タ項目があるかどうか→被験者背景・
画像評価・転帰・検査値異常変動
・質管理上の項目：品質目標に見合う
項目（メトリクス）
日常診療と離れた手順があるかどうか
→あれば、データ項目にあげる（モニ
タリングでの対象項目）
・・・

プロトコルブラッシュアップ：測定項目と重要度の決定

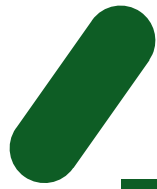
- 測定項目のうち、どの項目をどの程度の重要度として必要とするか、定性的に評価する（これをモニタリング項目として定量化）
- 成否判定基準を決める

有害事象	
事象名	H
発現日	M
被験薬との因果関係	M
被験薬に関する処置	M
転帰	M
臨床的増悪または新病変の有無	
確認日	H
有無	H
判断理由	H

プロジェクト憲章の作成

- プロジェクト（臨床研究）を立ち上げる際に、上級マネジメント等のプロジェクトの予算執行に責任と権限を有するひと（いわゆるプロジェクト・オーナー）から、プロジェクト・マネジャ（当該プロジェクトの運営について権限を付与されるひと）が、公式にプロジェクトの開始を許可するよう発行される文書を「プロジェクト・チャーター」と言う
- このプロジェクト・チャーターにより、プロジェクト・マネジャ（PM）は、母体組織（機能組織ともいう）の資源を、当該プロジェクト（臨床研究）に使用する権限を付与される

出所:プロジェクトマネジメント知識体系ガイド(PMBOK®ガイド) 第5版、PMI(2013)から一部改変



プロジェクト憲章の例

詳しくは
日本医師会治験センターH30度研究成果物:プロジェクト憲章テンプレート
参照のこと

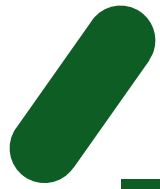
プロジェクト名:DIA-01 医師主導臨床試験の実施
プロジェクト成果責任者:治験責任医師 村岡腫瘍内科部長
プロジェクトマネジャー:治験調整事務局 安藤

作成日:2014年7月10日

主要マイルストーン	マイルストーン名/期限
	①戦略相談:2014年8月(計画通りの試験実施), ②患者組み入れ開始:2014年12月
	③解析報告書:2016年2月(承認要件を満たした解析結果取得)
概算予算:2014年度 2500万円, 2015年度 1500万円, 2016年度 1500万円	
主要ステークホルダー	役職・氏名/役割
	梶原院長/プロジェクトスポンサー, 村岡腫瘍内科部長/プロジェクト・オーナー
	宮本センター長/機能組織マネジャー, 緑川QPMメディカル開発部長/治験薬提供者

プロジェクトの目的と意義(正当性)	化学療法剤A不応肺癌患者に対するDIA-01の有効性と安全性を探索的に評価する
プロジェクトの目標	2016年3月までに承認要件を満たすデータを含む治験総括報告書を作成する
プロジェクトの重要な要求事項	登録期間(12か月)内に目標患者組み入れ数を達成すること
前提条件と制約条件	治験薬は3か月前に依頼すれば供給される, 必要なマンパワーは供給される。治験GLおよび治療GLは変更されない 予算:2014年度2500万円, 総額5500万円, 要員:増員不可, IRB開催回数と申請期限
プロジェクトの作業範囲	医師主導治験の企画・実施・報告書作成までのタスク
成果に大きな影響を及ぼすリスク	①治験の開始が遅れる, ②患者組み入れが遅れる, ③CRFの記入漏れが発生する

承認者:実施責任組織長 宮本(臨床研究支援センター長) プロジェクトオーナー署名: 村岡腫瘍内科部長
 プロジェクトマネジャー署名: 安藤 スポンサー署名: 梶原院長
 Date Date



プロトコルのフィージビリティ評価

プロトコルのフィージビリティ評価

- ・ 目標とする最終成果物が得られるプロトコルになっているか
- ・ 研究目的を達成できるプロトコルになっているか

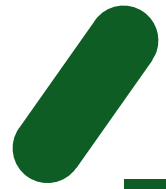
プロトコルの内容と実情の差分を把握し、
研究の実施可能性を判断



必要に応じて
プロトコル
を修正

チェックすべき特性

- ・ 最終成果物に求められる品質を満たすことができるか(信頼性)
- ・ 妥当なエンドポイント・測定項目か(妥当性)
- ・ 適切な対象集団を選択しているか(実施可能性)
- ・ 症例数は十分か(感度)

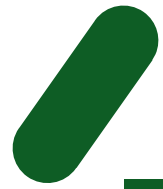


フィージビリティ評価とプロトコル修正：事例

- 例) 試験の主要エンドポイントが「頸動脈エコー検査によるIMT（頸動脈プラークの最肥厚部）の12カ月後の変化量」の脳卒中患者に対するA薬の投与試験計画
- 12カ月後の頸動脈エコー検査は自施設の検査結果についてEDCから入力する。登録時の頸動脈エコー検査は中央判定とする
- 心血管イベントについてはVisitごとに有無を確認し、イベントの詳細をVisitごとに記録する
- 同種同効薬については併用禁止薬とする。併用薬についてはVisitごとに症例報告する

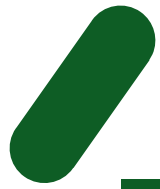
事例：出口目標及びめざす品質の目標

- アンメットニーズ：脳卒中患者に対する、塞栓源（不安定プラーク）に対する新規治療
- 出口目標：脳卒中患者に対するA薬の再梗塞予防のエビデンスを構築し、ガイドライン治療とする
- 品質方針：ガイドライン収載を目指し、ICH-GCP準拠で行う
- 制限事項：類薬が同時に開発されているため、早く評価を終了する必要がある（→代替エンドポイント（頸動脈IMTによる評価）を採用）
- 品質目標1：主要エンドポイントは同一の診断モダリティで測定する
- 品質目標2：心血管イベントについて100%取得する（真のエンドポイント）



プロトコルへのフィードバック

- 12カ月後の頸動脈エコー検査は自施設の検査結果についてEDCから入力する。登録時の頸動脈エコー検査は中央判定とする
- 心血管イベントについてはVisitごとに有無を確認し、イベントの詳細をVisitごとに記録する
- 同種同効薬については併用禁止薬とする。併用薬についてはVisitごとに症例報告する



プロトコルへのフィードバック結果

- 12カ月後の頸動脈エコー検査は自施設の検査結果についてEDCから入力する。登録時の頸動脈エコー検査は中央判定とする



同一の判定方法ではない（しかも主要エンドポイント）
→解決方法：中央判定に合わせるか、施設評価の認定基準を作る

- 心血管イベントについてはVisitごとに有無を確認し、イベントの詳細をVisitごとに記録する

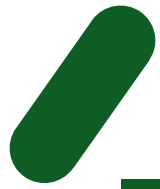


Visitごとに有無を確認するのは問題ないが、時間イベント型のエンドポイントの継続が不明確のため、同一イベントを複数回計測する可能性がある
→解決方法：イベント報告はイベント発生時に行う

- 同種同効薬については併用禁止薬とする。併用薬についてはVisitごとに症例報告する

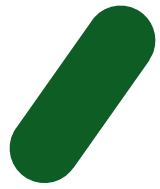


併用薬：同種同効薬以外、品質に影響はない可能性が高い
→解決方法：本当にその項目が必要かどうか、再度検討する



プロトコルの完成

- プロトコルの完成に合わせて、以下にあげる様式、手順書などを作成する（プロトコル毎に必要な様式・手順書は異なる）
 - 説明同意文書
 - 症例登録票・症例報告書・症例報告書の記載の手引き
 - モニタリング手順書
 - 監査手順書
 - データマネジメント手順書
 - 解析計画書
 - 画像評価手順書
 - 薬剤管理手順書 . . . 等
- フルプロトコルが完成したら倫理委員会に提出する



実施中：リソースマネジメントの課題（例）

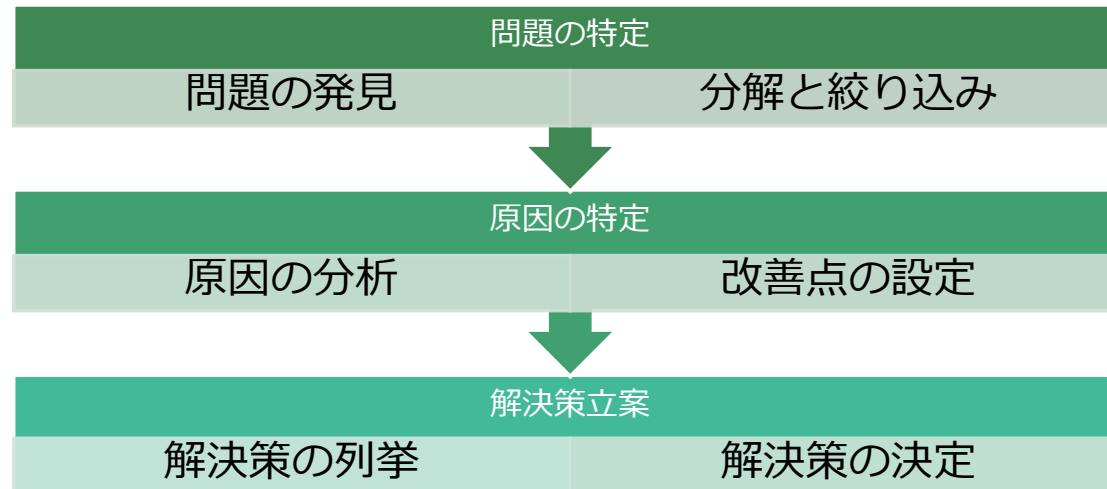
- 調整事務局担当の医師に異動が発生。。。



もうすぐ対面助言なのにどうしよう！



問題分析による解決策の検討

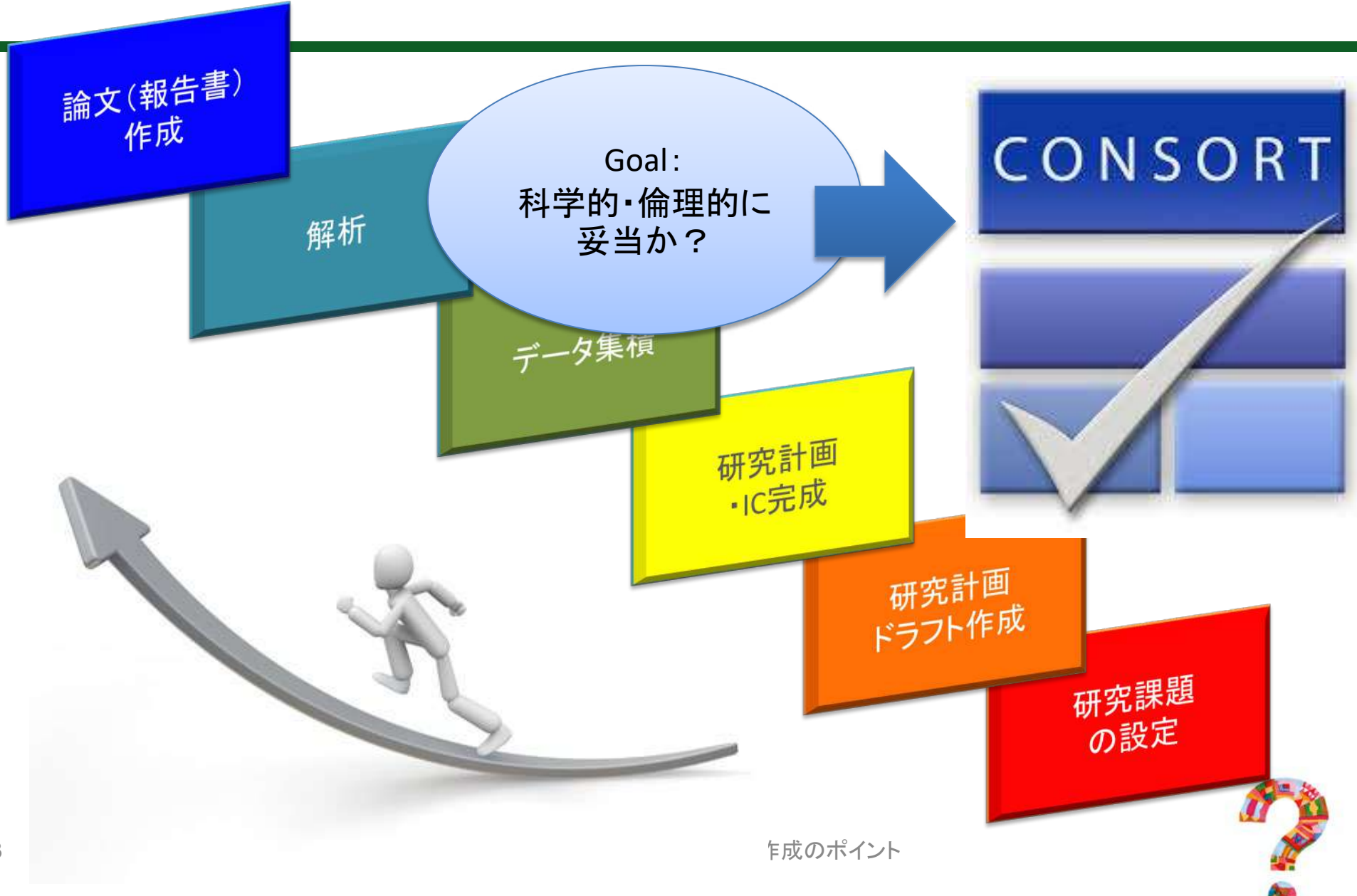


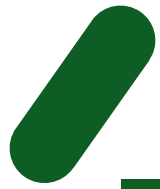
リソースマネジメントの課題（例）

- 問題解決方法の一例：ロジックツリー
 - 問題の原因解明や、解決策立案のために、問題を論理的に関連した要素ごとにツリー上にMECEに（モレなくダブリなく）分解していく方法
 - MECE（Mutually Exclusive and Collectively Exhaustive）：相互に排他的な項目による完全な全体集合→「重複なく、漏れなく」
 - 具体的な解決策に至るまで、分解をする
- 検討すべきポイント
 - 異動する医師（担当者）でなければ出来ない業務があるか→あれば現在の人員で対応できるかどうかを検討
 - 足りなくなったリソースについて：新たに着任する医師が担当可能か。他のリソースが必要か？
 - お金をかけることで、リソースを代替することができるか？

など。。

Goalに至ることが出来るか？





CONSORT声明

Annals of Internal Medicine

ACADEMIA AND CLINIC

CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials

Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; Douglas G. Altman, DSc; and David Moher, PhD for the CONSORT Group*

The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement is used worldwide to improve the reporting of randomized, controlled trials. Schulz and colleagues describe the latest version, CONSORT 2010, which updates the reporting guideline based on new methodological evidence and accumulating experience.

Ann Intern Med. 2010;152.

www.annals.org

For author affiliations, see end of text.

* For the CONSORT Group contributors to CONSORT 2010, see the Appendix, available at www.annals.org.

This article was published at www.annals.org on 24 March 2010.

Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol.38 no.11 2010

★臨床試験報告に関する統合基準)声明はランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)の報告を改善するために1996年に開発→5年後に改訂。その後2010年に大改訂がなされた。
★25項目のチェックリストとフローチャートに基づき報告の質向上を目指す

CONSORT 2010 声明

ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン

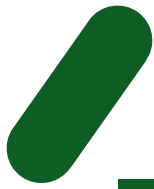
CONSORT 2010 Statement:
updated guidelines for reporting parallel group randomized trials

Kenneth F Schulz^{*1}, Douglas G Altman^{*2}, David Moher^{*3}, for the CONSORT Group

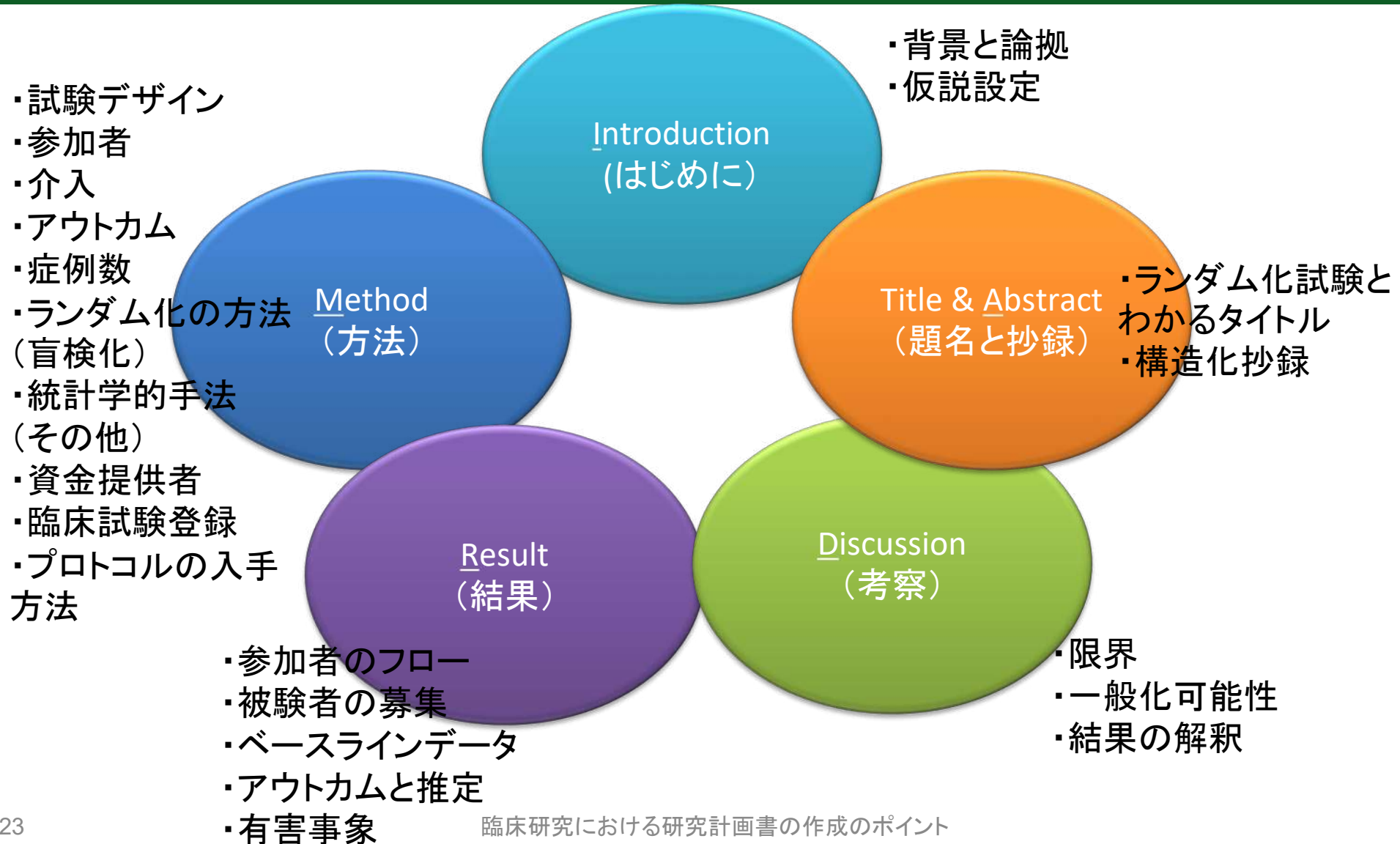
訳 津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学)

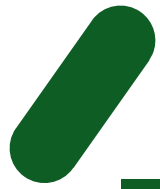
元雄 良治 (金沢医科大学大学院医学研究科 生体機能形態医学分野 腫瘍内科学)

中山 健夫 (京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野)



CONSORT声明のエッセンス





EQUATOR NETWORK (その他のガイドライン)



Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research



[Visit the EQUATOR Spanish Website](#)

- Home**
- Library
- Toolkits
- Courses & events
- News
- Blog
- About us
- Contact

Essential resources for writing and publishing health research



Library for health research reporting

The Library contains a comprehensive searchable database of reporting guidelines and also links to other resources relevant to research reporting.



Search for reporting guidelines



Not sure which reporting guideline to use?



Reporting guidelines under development



Visit the library for more resources



Reporting guidelines for main study types

Randomised trials	CONSORT	Extensions	Other
Observational studies	STROBE	Extensions	Other
Systematic reviews	PRISMA	Extensions	Other
Case reports	CARE		Other
Qualitative research	SRQR	COREQ	Other
Diagnostic / prognostic studies	STARD	TRIPOD	Other
Quality improvement studies	SQUIRE		Other
Economic evaluations	CHEERS		Other
Animal pre-clinical studies	ARRIVE		Other
Study protocols	SPIRIT	PRISMA-P	Other

[See all 282 reporting guidelines](#)



New book edited by the EQUATOR
[Guidelines for Reporting Health Research: a User's Manual](#)





GPP3ガイドライン：企業主導研究の出版ガイドライン

Annals of Internal Medicine

RESEARCH AND REPORTING METHODS

Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Medical Research: GPP3

Wendy P. Battisti, PhD; Elizabeth Wager, PhD; Lise Baltzer; Dan Bridges, PhD; Angela Cairns; Christopher I. Carswell, MSc; Leslie Citrome, MD, MPH; James A. Gurr, PhD; LaVerne A. Mooney, DrPH; B. Jane Moore, MS; Teresa Peña, PhD; Carol H. Sanes-Miller, MS; Keith Veitch, PhD; Karen L. Woolley, PhD; and Yvonne E. Yarker, PhD

This updated Good Publication Practice (GPP) guideline, known as GPP3, builds on earlier versions and provides recommendations for individuals and organizations that contribute to the publication of research results sponsored or supported by pharmaceutical, medical device, diagnostics, and biotechnology companies. The recommendations are designed to help individuals and organizations maintain ethical and transparent publication practices and comply with legal and regulatory requirements. These recommendations cover publications in peer-reviewed journals and presentations (oral or poster) at scientific congresses. The International Society for Medical Publication Professionals invited more than 3000 professionals worldwide to apply for a position on the steering committee, or as a reviewer, for this guideline. The GPP2 authors reviewed all applications ($n = 241$) and assembled an 18-member steering committee that represented 7 countries and a diversity of publication professions and institutions. From the 174 selected reviewers, 94 sent

comments on the second draft, which steering committee members incorporated after discussion and consensus.

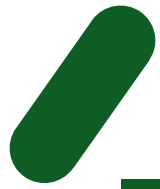
The resulting guideline includes new sections (Principles of Good Publication Practice for Company-Sponsored Medical Research, Data Sharing, Studies That Should Be Published, and Plagiarism), expands guidance on the International Committee of Medical Journal Editors' authorship criteria and common authorship issues, improves clarity on appropriate author payment and reimbursement, and expands information on the role of medical writers. By following good publication practices (including GPP3), individuals and organizations will show integrity, accountability, and responsibility for accurate, complete, and transparent reporting in their publications and presentations.

Ann Intern Med. doi:10.7326/M15-0288

www.annals.org

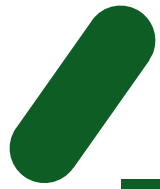
For author affiliations, see end of text.

This article was published online first at www.annals.org on 11 August 2015.



GPP3に記載されている項目

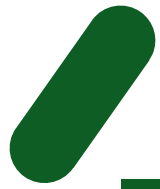
- 1. Guidance on updated ICMJE 2014 authorship criteria
- 2. Guidance on common issues regarding authorship
- 3. Guidance and improved clarity on author payment and reimbursement
- 4. Additional clarity on what constitutes ghost or guest authorship
- 5. Expanded information on the role and benefit of professional medical writers
- 6. Guidance for appropriate data sharing
- 7. Overall simplification of language and format with a new guiding principles section and quick reference tables addressing guidance on authorship criteria and common authorship issues



Authorshipの要件

1. Substantial contributions to: the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content
3. Final approval of the version to be published
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved

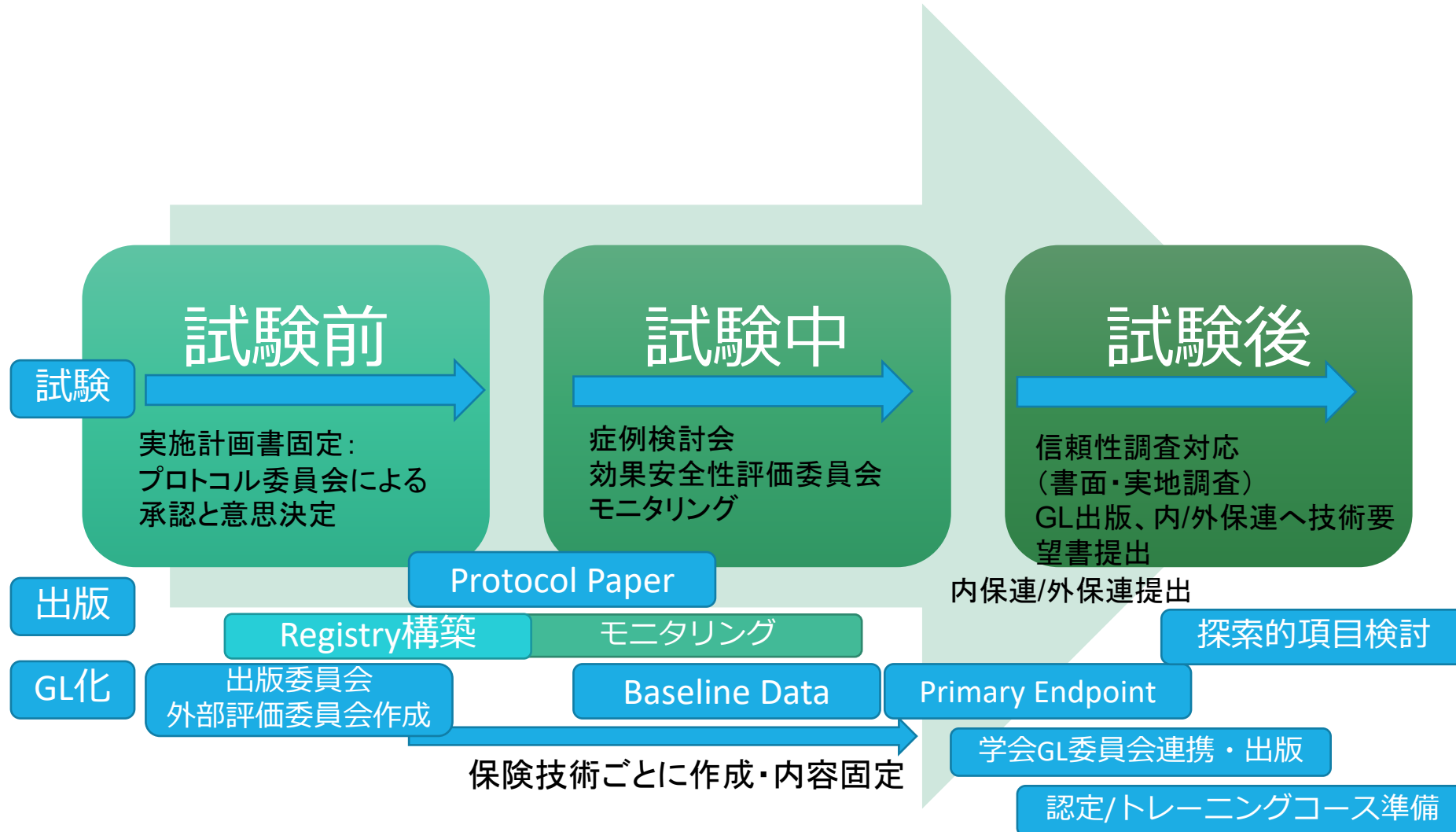
Author要件を満たすAuthorを出版委員会など
を通して先に決める必要がある

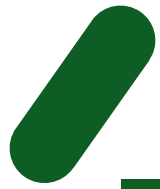


ICMJE構造化抄録

- **Preparing for Submission**
- **PAGE CONTENTS**
 - General Principles
 - Reporting Guidelines
- **Manuscript Sections**
 - Title Page
 - Abstract
 - Introduction
 - Methods
 - Results
 - Discussion
 - References
 - Tables
 - Illustrations (Figures)
 - Units of Measurement
 - Abbreviations and Symbols

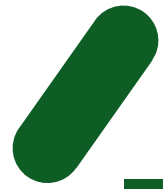
例：試験実施前～試験中～試験後の学会連携/出版





Publicationの進め方

- Publication委員会の設置
 - プロジェクトに関わる出版は、Publication委員会へ申請、決定する（学会発表を含む）
- 出版方針
 - メインとなる論文：以下については予め著者等も含め、Publication委員会で選定、作成する
 - ベースライン論文、安全性に関する論文、結果に関する速報、フル論文
 - ICMJE著者要件に従う
 - サブスタディ等：提案ベースで論文化する。学会報告も含め、必ず事前にPublication委員会へ申請することとする



ガイドライン作成に関する進め方

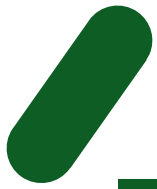
- WG立ち上げ
 - ガイドラインごとにWGを立ち上げ、WGコアメンバーが素案を作成する
 - WGの承認は、試験で選出された運営委員会が行う

- WGでのガイドライン案作成・レビュー
 - コアメンバーでの会議は電話会議等で行う
 - ガイドライン案の作成は、Minds方式とする。
 - https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer_guide
 - 学会へ提出するガイドライン案は必ず運営委員会によるレビューを受ける



まとめ

臨床研究の進め方の枠組み



臨床研究検討のための枠組み（まとめ）

Scientific Rationale · Trial Design

あなたの課題

= **Clinical Question** (臨床的疑問)

例.

新しい疾患ターゲット分子に対して、既存薬Aが効果がある可能性がある。既存薬Aは脳卒中の治療薬として効果があるのではないか？

構造化された問

= **Research Question** (研究課題)

例.

対象疾患 = X、試験薬 = A、対象患者、評価アウトカム = 疾患再発
脳卒中発症予防にAという薬が効果がある可能性がある。既存薬Aは脳卒中中の再発を抑制するか否か？



実現したい未来

Project Management

= **Value Proposition** (社会的価値の創造)

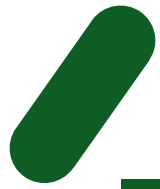
→ Target Product Profile · 戦略文書の準備
例.

既存薬Aが臨床現場で使用できると年間50万人以上の脳卒中患者が助かるかもしれない

最終ゴール：既存薬Aの臨床エビデンスを取得
+ 臨床で使用できるようにする

準備すること = ヒト、モノ、カネ

人 = 研究組織、支援組織、企業の協力
もの = “試験薬”の確保、必要な実施計画書、非臨床データ等の書類、規制の遵守
資金 = 研究の実施と価値の実現に必要なだけ
例.
既存薬Aの確保 → 承認されてる？ されてない？



Take home message

- 「新しい治療法を開発すること」は、「社会に新しい価値を生み出す」ことです
- 限られたリソースである場合がほとんどだと思いますが、その中で、「ゴールにたどり着くために必要な成果物」「成果物ができてくるプロセス」を明確化し、今、そこにある危機を予見することで、リソースを枯渇させることなく、プロジェクトをゴールに導くことができるかもしれません。
- 臨床研究を支援する専門家たちとチームになり、一緒に、課題とプロセスに集中して改善することが大切だと思います。



ご清聴いただき、ありがとうございました。



ご質問はm-kotone@nms.ac.jpまで



Reserve1

臨床研究マネジメントの実例



予実管理の例

事例～1. プロジェクト概要

- プロジェクト概要

1. プロジェクト名：A薬Phase Ia-Ibプロジェクト
2. Stakeholder：日本橋大学・XYZ株式会社
3. 期間：2019年10月～2020年12月
4. 主要マイルストーン：Phase Iaパートの開始、最大耐用量・Target Engagement Doseの情報取得、Phase Ibパートの開始、次期PhaseへのGo/No go判断
5. プロジェクト概要：日本橋大学における調整事務局機能の確立、A薬Phase Ia-Ibを実施する

- 最終ゴール

- A薬に対するターゲット疾患の初期有効性情報を得る
- Phase Ibまでを医師主導治験として完遂し、Phase II以降を引き受け企業（XYZ株式会社）として実施するための判断材料を得る



実例～ 2. プロジェクト体制

・ 2.1 役割と責任

所属/氏名	役割者	担当業務
AB (日本橋大学)	治験責任 (調整) 医師	自ら治験を実施する者
CD (日本橋大学)	調整事務局	調整医師補佐 (契約)
EF (日本橋大学)	調整事務局	調整事務局業務、CROマネジメント、PMDA窓口 (治験届以降)、必須文書作成 (スポンサー側)
GH (日本橋大学)	薬事戦略	PMDA/対面助言サポート
IJ (日本橋大学)	メディカルライティング、PM	治験実施計画書の作成支援、PMDA窓口
KL (XYZ株式会社)	治験薬提供者 共同開発者 (共同開発契約に基づく)	用量設定・治験デザインのサポート 治験薬製造 非臨床試験実施

実例～ 3. 作業項目・見積

- 3.1 作業項目
 - 主要マイルストーンについて
 - 治験届：Phase Iaの開始
 - 治験期間中：最大耐用量・Target Engagement Doseの情報取得・Phase Ibパートの実施
 - 治験終了後：Phase IIへのGo/No go判断
 - 作業項目定義：WBSによって実施する
- 3.2 作業見積
 - 作業期間については、WBSに従い管理する
 - 作業見積は各役割の担当者が実施する



事例～ 4. リソース計画

- 4.1 予算計画
 - 本プロジェクトはR1-2年度AMED事業による科学研究費で実施する（支払いは日本橋大学から）
- 4.2 要員計画
 - 調整事務局要員：日本橋大学での補佐として、必要な場合には日本橋大学に所属するCRCをアサインする
- 4.3 その他のリソース計画
 - モニタリング、DM、統計についてはCROを選定し、利用する

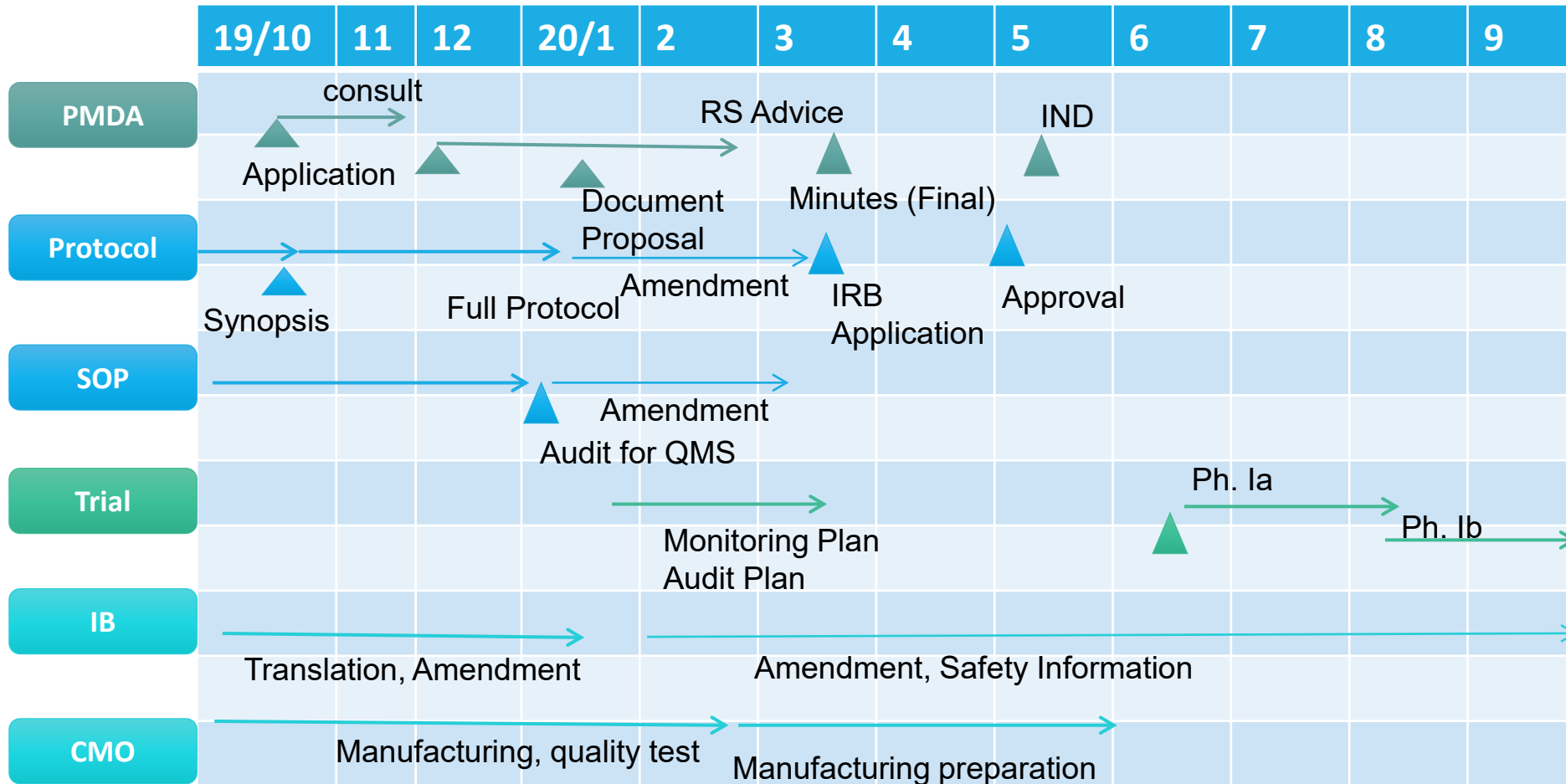


事例～ 5. スケジュール

- マスタースケジュールに基づき、WBSをセットする
- 個別作業項目はWBS上で管理する
- WBS管理方針：
 - 担当者、作業時間、日程（開始日、終了日）を計画する。
 - 各作業について開始日、終了日を収集する。
 - 各作業の作業時間及び達成率を収集する。
 - ガントチャートで各作業の計画との差異を確認する。
 - WBS/ガントチャートはPM担当者が管理する



実例～マスタースケジュール



実例～6. 品質目標

- 6.1 品質目標
 - 本治験が薬機法、GCP、GMPその他関連する法令、手順等を遵守し、主要評価項目及び副次評価項目についてデータの信頼性が確保されること
 - 本治験における安全性情報が適切に収集され、被験者の安全性が守られること
- 6.2 科学的/倫理的な品質管理項目
 - モニタリング計画書で規定
- 6.3 プロジェクト品質管理目標
 - 優先度の高い課題が監視され、進捗管理が行われること



実例～7. リスク管理

- 7.1 リスク管理方針
 - 当プロジェクトにおいては基本的に、将来に問題となりそうな兆候のある事項を「リスク」として扱い、それが顕在化した場合は「問題」として扱う。
 - リスクも問題も課題管理表を用いて管理する。
 - リスクの課題管理表への登録は、PM担当者が行う。
- プロジェクト開始時にまず、初期リスクを特定する。それ以降は、プロジェクト実施中、またはプロジェクトに関する重大な意思決定を行う際に、リスクを特定する。
- 特定された個々のリスクに対して、定性的分析を行い、発生確率と影響度を見積もる。それにより、優先度を決める。
- 優先度の高いリスクから順に、対応方法を考える。

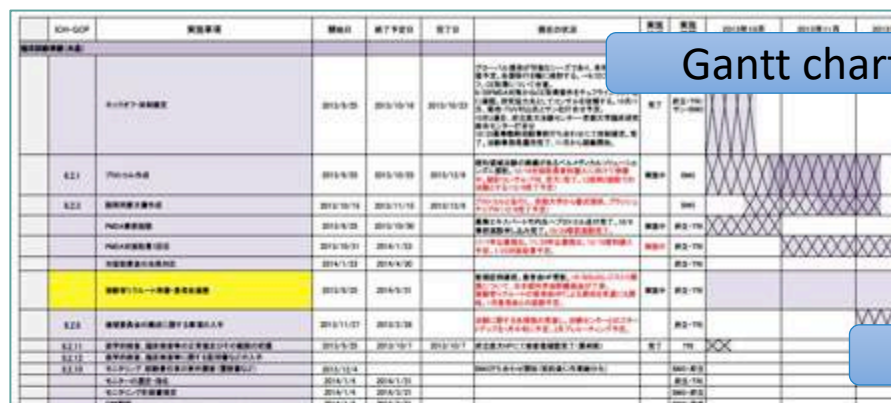


事例～7. リスク管理 contd.

• 7.2 初期リスクの検討

	リスク事象	リスク要因	優先度	対応策
1	対面助言による大幅な治験デザイン変更	PMDAからの要望による	高	フォローアップ面談の実施。スケジュールの変更管理
2	CRO選定、契約の遅延	単年度契約及び上限金額の設定があり、競争入札が必要な場合がある	高	年度当初の契約締結にむけた準備
3	治験薬の割付	割付表に基づく調剤の実施がある	高	薬剤部との協議、あるいは契約CRO、薬局と協議が必要

リスクの監視～プロジェクトマネジメントツールの利用



Task progress chart

No.	区分	課題名称	概要説明	報告日	報告者	優先度	状況	検討期限	担当		対応策/対応履歴	完了日	対応結果
									チーム	担当者			
1	懸案事項	対面助言用資料作成の支援	試験計画に関するPMDAへの相談内容の検討	2013/10/28	寺崎	高	対策実行中		BMS	寺崎		2013/12/12	11/8 府立医大にて、打合せ
2	懸案事項	治験実施計画書の改定	治験施設の数値化に伴う計画書の記載内容の変更 治験調整医師の設置	2013/10/28	寺崎	高	完了		BMS	寺崎		2013/11/8	計画書に記載
3	懸案事項	治験実施計画書の改定	治験調整医師設置に係る記載の修正	2013/10/28	寺崎	高	完了		BMS	寺崎	治験調整医師の役割の追記	2013/10/30	計画書に記載
4	懸案事項	治験実施計画書の改定	品質に関する記載の修正	2013/10/28	寺崎	高	対策実行中		BMS	寺崎	機器概要書の記載を反映	2013/12/12	機器概要書の最新版を逐次計画書の反映
5	懸案事項	治験実施計画書の改定	対面助言の方針に従った計画書の修正	2013/10/28	寺崎	高	対策実行中		BMS	寺崎	対面助言方針を計画書に反映していく	2013/12/12	
6	変更要求	治験実施計画書の修正	内容の補強	2013/11/3	寺崎	低	完了		BMS	寺崎	多施設治験を念頭に、解釈の助けとなる事柄に追記(代諾者の定義の追記、有害事	2013/11/1	
7	変更要求	治験実施計画書の修正	治験実施計画書の修正	2013/11/8	寺崎	低	完了		BMS	寺崎	11/6の打合せ結果(対象から小児を除外)の反映	2013/11/8	代諾者の記載の削除など
8	変更要求	治験実施計画書の修正	治験実施計画書の修正案03版の発出	2013/11/13	寺崎	高	完了		BMS	寺崎	外園先生、角先生、サンCL社さまの検討結果の反映	2013/11/13	
9	変更要求	治験実施計画書の修正	治験実施計画書の修正案04版から第06版の発出	2013/11/26	寺崎	高	完了		BMS	寺崎	外園先生、角先生、サンCL社さまの検討結果の反映	2013/11/25	観察・検査項目の整備、解析事項の書き足しなど
10	懸案事項	治験実施計画書の修正	治験実施計画書の修正(対面助言前固定)	2013/12/13	松山	高	完了	12/13	BMS	寺崎	12/13完了(PMDA確認まち)	2013/12/12	
11	懸案事項	同意説明文書の作成	同意説明文書の作成(対面助言前固定)	2013/12/13	松山	高	完了	12/13	KUH, KPU/M	角、今井、外園	12/13完了(PMDA確認まち)	2013/12/13	
12	懸案事項	先行臨床研究データのまとめ	論文作成 概要書への症例一覧表、有効性解析データ追加	2013/10/31	松山	高	完了	12/16	KPU/M BMS	外園 松山 寺崎	症例数設計中(11/15-27, 28データ更新版受領)12症例にて合意。12/4計画書変更、12/11一覧表作成完了。	12/11	



ガントチャートでの管理（例）

- 個別作業項目はWBS上で管理する
- WBS管理方針：
 - 担当者、作業時間、日程（開始日、終了日）を計画する。
 - 各作業について開始日、終了日を収集する。
 - 各作業の作業時間及び達成率を収集する。
 - ガントチャートで各作業の計画との差異を確認する。
 - WBS/ガントチャートはPM担当者が管理する

課題管理表によるリスク管理（リスク管理方針）








- 当プロジェクトにおいては基本的に、将来に問題となりそうな兆候のある事項を「リスク」として扱い、それが顕在化した場合は「問題」として扱う。
- リスクも問題も課題管理表を用いて管理する。
- リスクの課題管理表への登録は、各チームメンバーが行う。
- プロジェクト開始時にまず、初期リスクを特定する。それ以降は、プロジェクト実施中、またはプロジェクトに関する重大な意思決定を行う際に、リスクを特定する。
- 特定された個々のリスクに対して、定性的分析を行い、発生確率と影響度を見積もる。それにより、優先度を決める。
- 優先度の高いリスクから順に、対応方法を考える。



Reserve2 臨床開発と戦略文書

治療選択肢の多様化：Unmet Needsへのベンチャー発シーズの寄与

近代以降の医薬品などの開発の概略

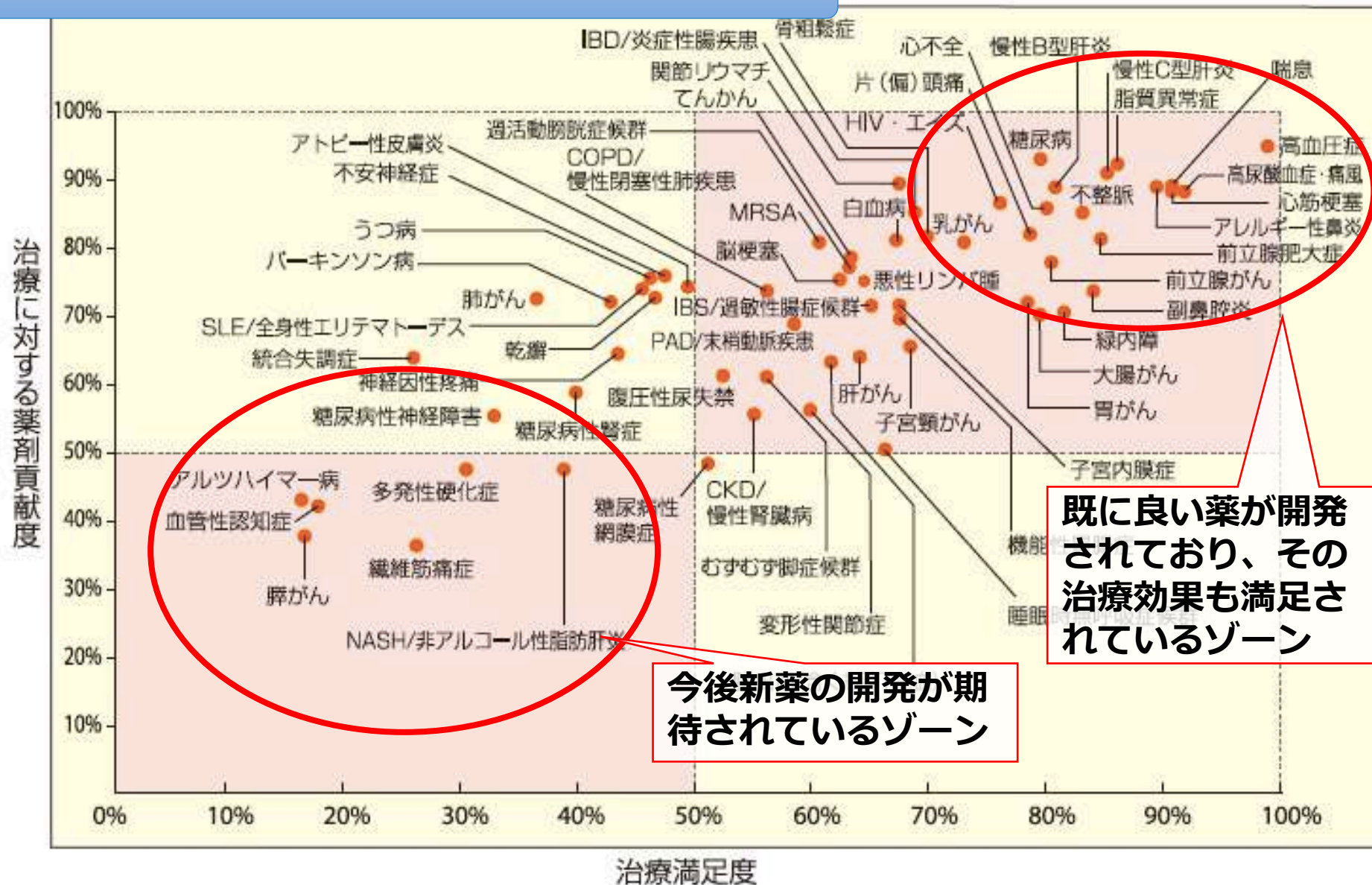
治療技術	現在の市場	最初の代表的医薬品とプレーヤー (初めて比較的普及したもの/今後急速に普及するとされるもの)															
 化学合成品 (低分子化合物)	~50兆円	1900年 ↓ 現在	<table border="0"> <tr> <td>アスピリン (1899年)</td> <td>バイエル社</td> </tr> <tr> <td>インスリン (1982年)</td> <td>イーライリリー社</td> </tr> <tr> <td>トラスツマブ (2001年)</td> <td>ジェネンテック社</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン (1983年)</td> <td>ノバルティス社 (天然物由来)</td> </tr> <tr> <td>Exondys51 (2016年)</td> <td>Sarepta社</td> </tr> <tr> <td>Kymriah/Yescarta (2017年)</td> <td>ノバルティス社</td> </tr> <tr> <td>Luxtuma (2018年予定)</td> <td>Spark社</td> </tr> </table>	アスピリン (1899年)	バイエル社	インスリン (1982年)	イーライリリー社	トラスツマブ (2001年)	ジェネンテック社	シクロスポリン (1983年)	ノバルティス社 (天然物由来)	Exondys51 (2016年)	Sarepta社	Kymriah/Yescarta (2017年)	ノバルティス社	Luxtuma (2018年予定)	Spark社
アスピリン (1899年)	バイエル社																
インスリン (1982年)	イーライリリー社																
トラスツマブ (2001年)	ジェネンテック社																
シクロスポリン (1983年)	ノバルティス社 (天然物由来)																
Exondys51 (2016年)	Sarepta社																
Kymriah/Yescarta (2017年)	ノバルティス社																
Luxtuma (2018年予定)	Spark社																
 バイオ医薬品 (タンパク・ペプチド)	~10兆円		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>ジェネンテック社</td> </tr> </table>		ジェネンテック社												
	ジェネンテック社																
 バイオ医薬品 (抗体)	~10兆円		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>ジェネンテック社</td> </tr> </table>		ジェネンテック社												
	ジェネンテック社																
 環状ペプチド医薬 (特殊環状ペプチド)	~1000億円		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>ペプチドリーム社 (人工設計/Phase1)</td> </tr> </table>		ペプチドリーム社 (人工設計/Phase1)												
	ペプチドリーム社 (人工設計/Phase1)																
 核酸医薬 (DNA/RNA)	~10億円		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Sarepta社</td> </tr> </table>		Sarepta社												
	Sarepta社																
 再生・細胞医療 (培養細胞)	~500億円		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Kite社 (Gilead社が買収)</td> </tr> </table>		Kite社 (Gilead社が買収)												
	Kite社 (Gilead社が買収)																
 遺伝子治療 (DNA)	~10億円		<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Spark社</td> </tr> </table>		Spark社												
	Spark社																

低分子以降の新たな
医薬品材料の探索は
ベンチャー企業が主役

ベンチャー企業

出典：「バイオベンチャーの現状と課題」H29/11/15 経済産業省生物化学産業課作成資料

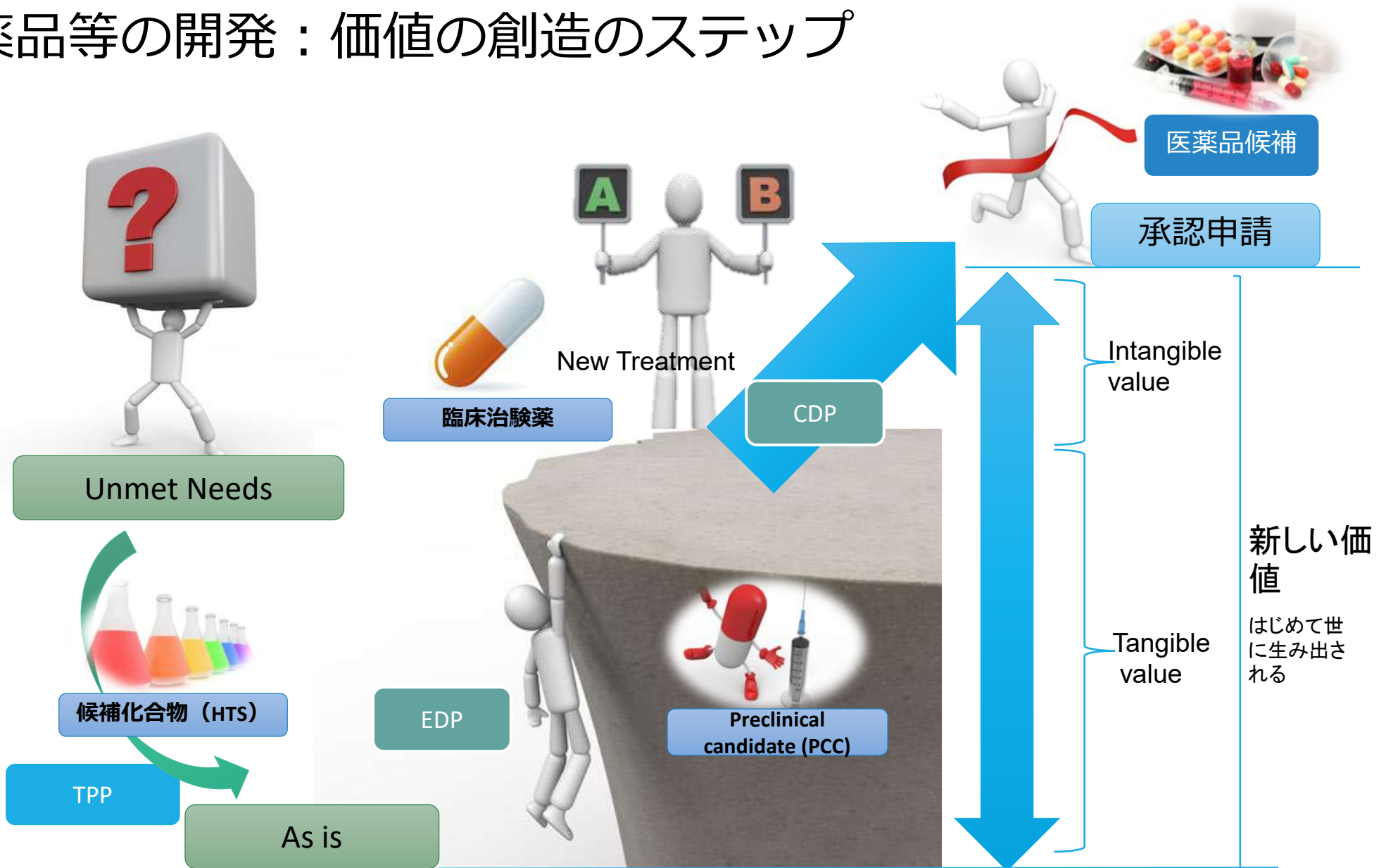
とはいえ、治療満足度はまだまだ十分ではない



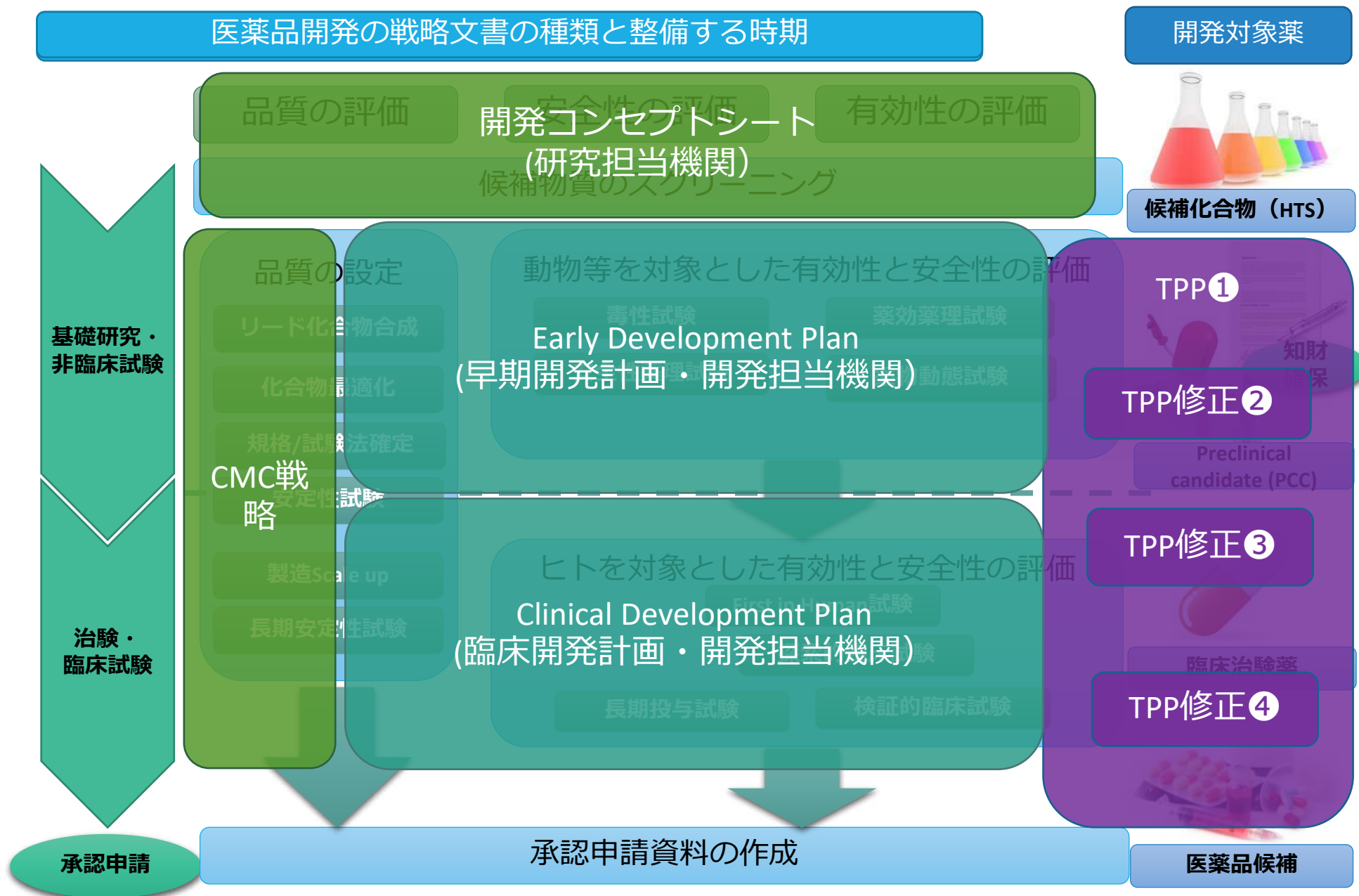
出典：HS財団「国内基盤技術調査報告書」2014、製薬協ガイド2016

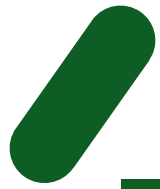
臨床研究における研究計画書の作成のポイント

医薬品等の開発：価値の創造のステップ



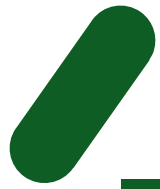
EDP:早期開発計画、CDP:臨床開発計画





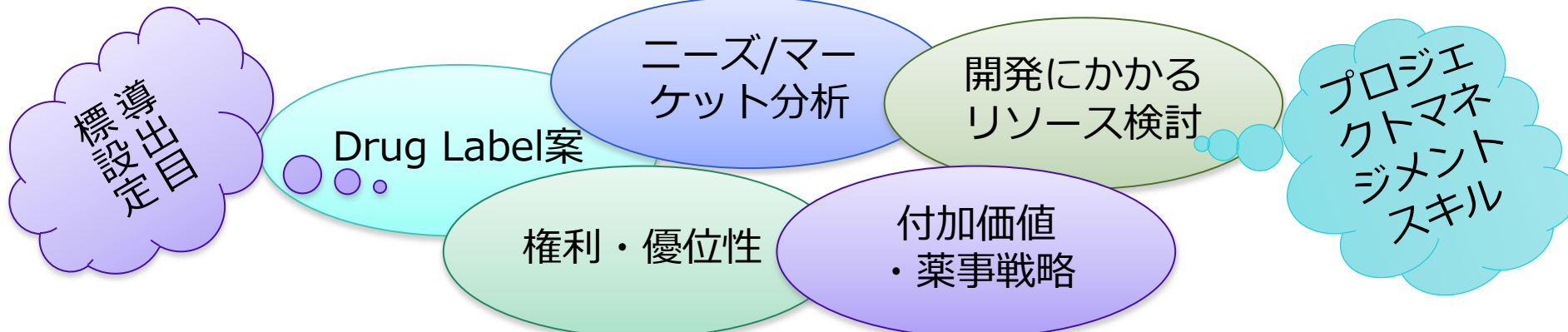
Target Product Profile (例)

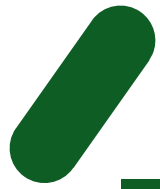
- 規制機関による定義：
承認申請に必要な開発プログラム全体の意図が記載され、その時点での適切な情報が記載されているもの。開発のゴールが明記されている。(2007年3月FDAガイダンス)
- Ideally, the TPP provides a statement of the overall intent of the drug development program, and gives information about the drug at a particular time in development. Usually, the TPP is organized according to the key sections in the drug labeling and links drug development activities to specific concepts intended for inclusion in the drug labeling.
 - 理想的には、TPPは**医薬品開発プログラムの全体的な意図に関する記述**を提供し、**開発中の特定の時点での薬物に関する情報を提供**する。通常、TPPは薬物ラベリングの主要セクションに従って編成され、医薬品開発は薬物ラベリングに含めることを意図した特定のコンセプトに結びついている。
- Ideally, the final version of the TPP will be similar to the annotated draft labeling submitted with a new drug application (NDA) or biologics license application (BLA).
 - 理想的にはTPPの**最終版は、新薬承認申請時に提出される添付文書案と同様**である。



TPPに記載する項目の例

- 製品の概要
- 医療状況に照らしたNeeds/技術革新
- Keyとなる項目
 - 有効性：有効性のベンチマーク、Go/No goの判断基準
 - 安全性：安全性のベンチマーク、Go/No goの判断基準
 - 製剤：規格・安定性や扱いやすさ（保管条件）、製造/サプライヤ/必要なインフラ
 - 投与計画：経路・目標とする用法用量
 - Marketの状況：競争/参入障壁、予想される薬価
 - 市場性・収益性：売上げ予測（市場の規模、投資金額の規模、回収までに必要な時期、原価予測）
 - 特許/知財（FTO/特許満了までの期間）
 - 開発に想定される工程の複雑さ/コスト/期間
 - 付加価値（競争に対する優位性、服薬コンプライアンスが良い等）





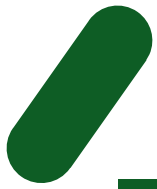
Early Development Plan

- 早期臨床開発計画/非臨床開発計画
- Goal：臨床試験（First in Human試験）に入れることのできる候補化合物（Preclinical Candidate）を同定すること
→目指すべき臨床的な位置付け、Go/No go criteriaが明確である必要
- コンテンツの例：
 - 本品の要約
 - 背景/医療上のニーズとマーケットのニーズ
 - 本品の作用機序/科学的な仮説
 - 非臨床開発戦略（開発計画/Go-No go規準）
 - CMC戦略/個々の非臨床試験計画とコスト/リソース
 - プロジェクト管理項目（開発体制...etc.）

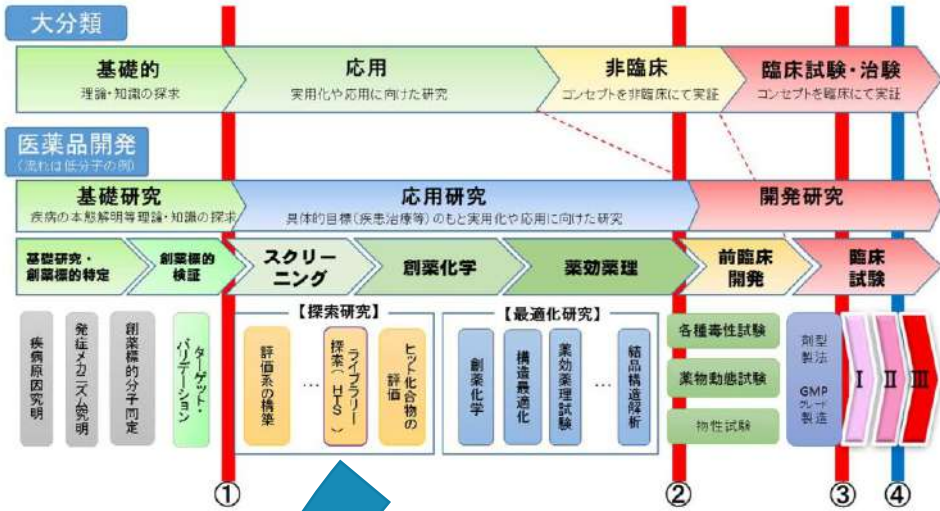


Clinical Development Plan (CDP)

- 臨床開発計画（Clinical Development Plan、CDP）
 - どのようなターゲットに対して、どういう試験を実施するかについてまとめたもの
- CDPの項目の例
 - 開発の経緯
 - 薬効・薬理の概略
 - 臨床的な位置づけ
 - 類薬の開発状況
 - 用量探索・有効性及び安全性評価計画（I相～III相、長期試験等）
 - リスクとその対応策
 - 人員、資金計画
 - タイムスケジュール
 - 意思決定方法



CRO/ARO側の課題 開発戦略の適切さ



薬効/薬理

作用/効果 (in vitro, in vivo)
Mode of Action
対象となる疾患の候補

製造/CMC

物性・安定性
製剤の規格
最適化
Scale upの容易さ
(工程、コスト)

検討するのに必須の項目

安全性

毒性が低い/コントロール可能
免疫原性の予測/リスク管理

権利/知財

権利化 (国内外特許)
Freedom to operate (FTO)



候補物質・候補治療

マーケット戦略

Unmet Needs (UMN) の明確さ
競合優位性の確保
疾患セグメント/市場Wants
薬価戦略 (類似品薬価が高い/希少疾患でベースの薬価が高い)
原価と比較して予測売上高が高い

Feasibility検討

実現可能な投与設計
(PK/PDプロファイル)
社会的意義が明確
Must/Wantsへのマッチ: 医療側のモチベーション高さへの期待

薬事戦略

育薬戦略の明確さ
臨床開発の全体像・デザインが明確 (試験コストが低い)
特許/ライフサイクル: 開発ロードマップ/優先順位づけ

あると良い項目

AROの課題: 開発戦略をたて、適切なサポートとStage gateでのGo/No go基準に基づく判断ができるか?