

INVESTIGATOR-INITIATED CLINICAL TRIALS DEVELOPMENT, CONDUCT, AND MANAGEMENT

Yuka Sato, BPharm, MS, CCRP
Independent Clinical Research Consultant



Abstract: *This article describes how to become a successful sponsor-investigator. It clarifies the difference between sponsor-initiated and investigator-initiated trials with the highlights of the advantages and responsibilities of being a sponsor-investigator. Development, conduct, and management of investigator-initiated trials is comprised of protocol development, the peer review process, study conduct, data capture procedures, financial and clinical resources, and publication; these steps are described in chronological order.*

INTRODUCTION

The Code of Federal Regulations (CFR) describes a sponsor-investigator as “an individual who both initiates and conducts an investigation, and under whose immediate direction the investigational drug is administered or dispensed.” An investigator is the individual “who actually initiates and conducts a clinical investigation” and, for research conducted by a team, is “the responsible leader of the team.” The CFR further states that “the sponsor-investigator is required to submit all technical information supporting the IND,” even if the new drug is not used for the purpose of marketing not under manufacturer’s IND.

The advantage of being a sponsor-investigator is that he/she will both initiate and conduct the investigation, as well as leading the project team. A sponsor-investigator owns the scientific development of the trial, which increases his/her interest in research. The primary goal is to make a scientific contribution by publishing trial results. These new discoveries will ultimately lead to the advancement in medical diagnosis, treatment and

prevention. The sponsor-investigator holds the responsibilities of both the sponsor and investigator, as stated in 21CFR312 subpart D (Responsibilities of sponsors and investigators). This includes not only ensuring that the investigation is in compliance with all applicable regulations, but also selecting qualified sub-investigators, distributing appropriate study information to all involved personnel, timely notification of significant adverse events to FDA, and assuring the safety of study conduct. Even though it sounds extremely complex and challenging, a well-planned clinical trial will help you become a successful sponsor-investigator.

DEVELOPMENT CONDUCT, AND MANAGEMENT OF INVESTIGATOR-INITIATED TRIALS

Project Planning

In order to lead a successful investigator-initiated trial, a sufficient time is needed to plan and develop the project. The planning includes protocol development, the peer review process, study conduct, data capture procedures, analysis and publication. It is a good idea to develop a blueprint of the project

timeline once you identify the topic of your research. The project timeline includes the project development phase, the project conduct phase, and the data analysis/publication phase. Study conduct includes patient accrual, study procedures, and data collection/quality assurance. Developing well-planned procedures of study conduct, including appropriate utilization of financial and clinical resources is the most critical part of an investigator-initiated trial.

Letter of Intent

Typically, the project plan begins with the letter of intent (LOI). The National Cancer Institute’s Investigator’s Handbook defines the LOI as “an investigator’s declaration of interest in conducting a trial with a specific investigational agent in a particular disease.” This handbook also offers a step-by-step description of the LOI preparation, development of phase 1 and phase 2 trials, and creating a network of participating institutions. This information is an excellent resource not only for oncology clinical trials but also for all disease disciplines.

The LOI is submitted to a prospective funding sponsor. Many funding

resources are available at local communities and nationwide. Always have up-to-date information on available funding through the federal government (e.g., the National Institutes of Health), local and community resources, non-profit organizations, and industry resources. Your institution may have a list of funding resources, including what kind of projects they have funded. Maximize your chances of getting funded by knowing which agency has previously funded similar research.

The body of LOI is usually not more than five pages long. The potential sponsor will review the LOI based upon the study rationale, study design, characteristics of the patient population, feasibility of the projected accrual, competing studies, and any unique features of the proposal. Study design may include the treatment dose, schedule, and comparison groups (test population and control group). As the sponsor-investigator, you must provide a clear definition of the patient population and realistic patient-recruiting plan. You must know who has conducted similar studies in that disease category or used similar agent/disease combinations. The proposal must have the original idea and be unique to capture the potential funding sponsor's eye. Once your proposal is accepted for funding, it is an ideal time to finalize your project timeline. This will guide you throughout the project and gives you a good cue when actions are necessary.

Protocol Development

The title page should contain important information for timely notification of critical events. This includes the date of the last document changes; the title of the study; a single protocol chair who will be responsible for the study (i.e., sponsor-investigator), including his/her name, institution address, phone and fax numbers, and e-mail address; the IND/IDE number; and a list of participating institutions and contact information. For the

purpose of serious adverse event reporting, the IND/IDE number needs to be listed where everybody can locate the number immediately. The protocol should be updated as more institutions participate in your study.

A one-page schema depicting the treatment regimen(s) and study endpoint should be included in the protocol. The objectives state primary and secondary hypotheses to be tested. When you write the study objectives, the design should be capable of answering the questions posed by the objectives. Consult with your biostatistician to ensure that the primary and secondary hypotheses can be statistically evaluated after study completion.

The protocol should include sufficient background information, including pre-clinical and clinical information to justify your study hypotheses. The study rationale should be clearly stated for studying particular correlations between disease characteristics and outcome measurements.

Patient eligibility criteria should define the eligibility of patients including their disease and demographical characteristics. It is very important to spell out each eligibility criteria clearly. Unclear definitions may result in the misunderstanding of eligibility requirements; ultimately increases a number of nonevaluable patients. Patient eligibility should cover disease criteria, essential laboratory values, availability of tissue/blood samples, ability to participate in investigational treatments and procedures, and ability to provide appropriate informed consent.

Pharmaceutical/medical device information covers chemistry, pharmacology, toxicology, storage information, and the supplier. The pharmacist must know the storage requirements and preparation procedures. In case of emergency, the pharmacist must be able to contact the supplier immediately.

Study procedures define the treatment plan, supportive care, rules and guidelines of dosage adjustment, off-treatment criteria, and relevant information concerning treatment. The study procedures are expected to change as the project continues and the researchers receive more information on treatment outcomes and toxicity. The sponsor-investigator should plan for frequent data review, and if necessary, patient accrual should be suspended until the treatment safety is guaranteed. Once safety is guaranteed, accrual might continue.

It is ideal that a biostatistician prepares the statistical analysis section, which covers the method of randomization, sample size, method of analysis, study endpoint, and stopping guidelines. The method of analysis includes the definition of study significance and clear specification of primary and secondary hypotheses. It is strongly recommended that the sponsor-investigator consult with a biostatistical expert before completing this section. A simple mistake in the statistical analysis may lead to a major flaw of the study design.

Adverse event reporting covers serious adverse events, adverse events, and the reporting procedure. In phase 1 and 2 studies, there is little or no information about clinical toxicity. The sponsor-investigator or his/her designee must be available 24 hours a day for any emergency events. Clearly state how and when to take actions when there is a serious adverse event or previously unknown adverse event, including when to take the patient off the study; most importantly, how to provide treatments when serious adverse event occurs.

Regulatory considerations include institutional review board approval and informed consent requirements. Specify each investigator's responsibility to obtain appropriate approval prior to protocol execution.

Verbal consent is not allowed under the current federal regulations. Attaching a sample informed consent form to the protocol minimizes risk for insufficient or inappropriate informed consent language.

Consult a data management expert. Data management covers patient registration/randomization, required data, data reporting procedures, and quality assurance/audit procedures. All case report forms (CRFs) must capture all of the required data. Specify how to send data to the data center. Develop a solid quality assurance plan before the study begins.

Study sponsor information includes the funding source and the infrastructure (such as cooperative group, consortium or academic center) that provides support to the study conduct. The appendix contains the information that is relevant to the study, such as the sample informed consent form, study specific CRFs, toxicity criteria, and disease/staging information. A sample of protocol elements is listed in Appendix 1. You may need to add or delete sections to adapt this template for your protocol.

The Peer Review Process

The institutional scientific peer review process covers the scientific justification, study priority, appropriate patient population, appropriate statistical methods, funding source, and project resources. Are you competing for patients with other studies that have a higher priority? Know the other players in the field. If you do not have the appropriate patient population, promote your study to other institutions through your network. Many academic institutions include a biostatistician in the scientific review board for evaluation of statistical methods, sample size and study endpoints. Institutions ask you to justify the funding source to make sure that all the study-specific expenses are covered. Project resources show whether you have the appropriate staff to handle the protocol.

External peer review covers scientific applicability, funding justification, and project resources. Reviewers will determine whether the study will contribute to new medical information or the new discovery will lead to improved health care, whether the proposed budget is appropriate to conduct the proposed project, and whether the investigator has access to appropriate resources in terms of clinical and laboratory facilities and staff. Even if your proposal does not require an external review, it may be a good idea to use the external review system before a proposal is submitted for funding.

The primary purpose of IRB review is the protection of research subjects. However, the IRB chairperson may request the scientific changes or explanations to the sponsor-investigator, based on the recommendations from the board members. Your protocol will be finalized after all peer reviews are completed and accepted by all review committees.

Data Capture and QA/QC Procedures

The investigator is responsible for data reporting procedures, data forms development, and database development. Consult a data

management specialist or database programmer before the database design is finalized. Data reporting procedures must be clearly stated in the protocol. In this section, you will specify collection of CRFs, data reporting timelines and data quality assurance/quality controls (QA/QC procedures). Data forms development includes determining minimum essential data and designing the CRF. Database development includes patient demographics, treatment information, and disease/survival information. Reporting procedures are critical for successful completion of the study, especially when you plan early analysis to see whether it is feasible to continue the study without protocol changes. In order to make an early analysis, timely submission of data, especially timely collection of adverse event reports is critical. You may need a subset or separate database to track data submission status; this will be a key resource for QA/QC procedures. You will need expert consultations from the database programmer, biostatistician and data safety reviewer to finalize your QA/QC plan. The purpose of bringing expert consultations is to develop a solid and objective data and safety assurance procedures for timely action plans.

TABLE 1 - The Difference Between Investigator-Initiated and Sponsor-Initiated Clinical Trials

Investigator-Initiated	Sponsor-Initiated
Project Resources	Project Resources
Investigator	Investigator
Project manager	Coordinator
Coordinator	
Database manager	
Biotatistician	
Laboratory scientist	
Requirements	Requirements
The investigator/designee must be available for an emergency	The sponsor must be available for an emergency
The sponsor-investigator must secure funding source	The sponsor must provide appropriate funding
	The sponsor must provide data monitoring

Financial and Clinical Resources

Table 1 outlines the difference between investigator-initiated and sponsor-initiated clinical trials. By now, you may have realized that investigator-sponsors have much more responsibilities than investigators; you need more project resources, you need to be available for emergencies, and you need to secure funding for the study. Project resources include staff, facilities, and equipment.

Staff resources include the project manager, research coordinator, data assistant/data manager, statistician, and reference laboratory scientist/staff. The project manager supports the investigator in protocol development/maintenance, budget development and management, staff training and supervision, oversight of regulatory procedures, and project management (adherence to the study timeline and oversight of quality assurance/quality control). The research coordinator handles patient registration, treatment monitoring, and abstracting clinical data. The data assistant/data manager handles database development, data management and data quality assurance. Managing data is critical, since there are many security issues that require expert support.

The biostatistician estimates how many patients are needed to get the desired data (the sample size calculation). He/she also handles data analysis, after data QA/QC is completed. The reference laboratory scientist is in charge of ancillary study analysis and the biological specimen repository.

Clinical resources include clinical support staff, pharmacy staff, and clinical laboratory staff. You must provide in service to clinical support staff; the research nurse, diagnostic technician and the IND pharmacist on the study. It helps to have the initiation meeting with all key personnel involved in the study before the first patient registration.

This is the ideal time to make sure that everybody has the current version of the protocol.

Facility and equipment resources include the clinical and laboratory facilities, information technology support, and outside support. The clinical facility must have a clinical assessment area, a treatment procedure area, and a diagnostic facility. Outside support, from organizations such as the local chapter of American Cancer Society, can be a tremendous help in recruiting patients. They can provide patient-friendly brochures with disease information that you can insert into your study brochure.

Study Conduct

When you identify a problem, take immediate actions. Review project progress frequently for schedule adherence. I recommend a quarterly review for less than two-year project, or at least semiannual review for all projects. See whether you are on-track, behind, or ahead of schedule. Identify areas where you are behind and investigate the reason for the delay. Discuss with the project manager and see whether the problem needs to be fixed. If you are behind in accrual, you need to investigate all possible reasons. Keep a screening log and record the reason why the patient was not registered, including the eligibility requirements and patient refusal. See if there is a large refusal rate or another problem you can identify. If you don't have enough patient population, you may need to expand your patient population by adding more institutions or modifying patient eligibility criteria.

Flexibility is key in conducting a study. Unexpected delays or issues often arise. When they do, you must act quickly to identify the source. Determine whether the delay or issue is correctable, and if so, correct it to minimize further delay. Table 2 outlines tips for conducting an investigator-initiated study. Always

TABLE 2
Tips for Conducting an Investigator-Initiated Study

Expect the Worst

- Always have a backup plan in case the initial plan does not work
- The protocol is meant to be revised, not to be archived without amendments

Expect the Changes

- Prepare for changes of research staff members
- Always have a current and complete project file (or designate someone to maintain the project file)

Be a Historian

- Keep a comprehensive study record (development and conduct)
- Make a regular back-up of the database
- Keep a list of the project team (current and historic)

expect the worst. The protocol is meant to be revised; make it flexible. Expect changes. Even if the investigator or coordinator suddenly becomes unavailable, someone else must be able to continue the study. Keep good records of what you have done, starting from the project development. The project history gives you more information than you can imagine; by keeping a good record it will be easy to identify what worked and what did not work. As a part of record keeping, making a back-up copy of the database regularly is a very critical part of project maintenance. In case of a system failure, at least the database manager and principal investigator need to have access the backup copy.

Advertising your study requires a good study promotion plan. Use community resources. Gain support from peers at your institution and other institutions, clinical staff,

and the department/institution. Advertise to prospective participants through the newspaper, radio, local talk shows, and study-specific brochures. If you have a record of previous projects, you may already have identified what worked in your particular community or patient group.

Keeping a good budget record is an important part of project maintenance. Either the project manager or the research administrator should keep a monthly account balance or summary information. Any problems with outstanding charges should be resolved without delay. Mistakes are often made when the account summary was never reviewed until the end of project period.

Data Analysis and Publication

Data analysis is always done after data QA/QC is completed. You need to complete all queries and resolve outstanding data issues before the data analysis begins. This process takes significant amount of time; sometimes six months to a year before the analysis is completed. Patience is a key to successful analysis and publications.

Before the data are analyzed, taking some time to run descriptive analysis may give you more information than you expected. It tells you the characteristics and trends in patient population. As is true in keeping the project history, keeping the descriptive information of the patients gives you valuable information for your future projects. Even if the data will not be used for this publication, it may be a first step for your next funded project.

Before the analysis begins, it is a good idea to brainstorm with a biostatistician and review the preliminary data. The biostatistician can receive useful and critical information by discussing the issues in patient accrual, revision of eligibility requirements, number of ineligible and nonevaluable patients, and any critical adverse events. The biostatistician needs to know the appropriate statistical methods to be applied based on the information you provide.

Study outcomes may include significant, insignificant, and other remarkable findings.

Significant findings may be scientifically significant, whereas clinically significant findings are also considered significant

findings. Sometimes a completely insignificant finding (i.e., absolutely no difference between the study group and control group) is worthy of publication, if nobody has published such results before.

Before you start writing a publication, you need to go back to the initial study objectives and review the results by each hypothesis to be tested. Did you accomplish all the goals you expected? Even if you don't find all the results satisfying, the information you collected and new discoveries you made is worthy of publication. Other researchers and healthcare providers may find your findings valuable. Before you send your manuscripts, consult with your peers and ask for a review. The more eyes check your manuscript, the better chance you have to be accepted for publication. Always acknowledge the funding sponsor, sub-investigators, and project support staff. Without these people, you could not have accomplished such a major project. Whether you are a sponsor-investigator, project manager, or research coordinator who supports investigator-initiated trials, I hope you found this article a useful and practical reference and a guide to a successful conduct of investigator-initiated trials.

TABLE 3

References and suggested readings for Sponsor-Investigators

Code of Federal Regulations

- 21 CFR 312.3 Definition and interpretations
- 21 CFR 312 Subpart D: Responsibilities of sponsors and investigators

ICH Tripartite Guideline

- Part E8, general considerations for Clinical Trials
- National Cancer Institute's FY 2003 Budget Proposal: Enhancing Investigator-Initiated Research

National Institutes of Health

- Investigator's Handbook, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute
- Guidelines for the Submission of Applications for Investigator-Initiated Clinical Trials
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases

INVESTIGATOR-INITIATED CLINICAL TRIALS

APPENDIX 1 - Sample Protocol Elements

1. Protocol Title Page
 - a. Date of Current Document
 - b. Title of Study
 - c. Protocol Chair (normally the PI) who is responsible for the study, including his or her name, institution address, phone and fax numbers, and e-mail address
 - d. IND/IDE Number
 - e. List of Participating Institutions and Contact Information
2. Study Schema/Objectives
 - a. Study Schema
 - 1) All treatment studies should include a brief overall schema with the treatment regimen(s)
 - b. Study Objective(s)
 - 1) Hypotheses to be tested
 - 2) The design should be capable of answering the questions posed by the objectives
 - 3) Statistical section should address how the data would be analyzed in relation to each objective
3. Study Background
 - a. Pre-clinical and Clinical Background
 - 1) Sufficient background information should be included so that the rationale for the study is clear
 - 2) The rationale for studying particular correlations between disease characteristics and outcome measurements
4. Patient Eligibility
 - a. Disease Criteria
 - b. Essential Laboratory Values
 - c. Availability of Tissue/Blood Samples
 - d. Ability to Participate in Investigational Treatments and Procedures
 - e. Ability to Provide Informed Consent
5. Patient Registration Process
 - a. Identify when and where to call/fax for registration
 - b. Contact number/e-mail for questions regarding eligibility
 - c. If using automatic/internet registration process, identify the contact person for any problems during the registration process
 - d. Providing an eligibility/registration checklist helps with the registration process!
6. Drug Information
 - a. Chemistry
 - b. Pharmacology
 - c. Toxicology
 - d. Drug Supplier
 - e. Storage Requirements
 - 1) Temperature, humidity, light restrictions
7. Treatment Plan
 - a. Study Treatment
 - 1) Dosage and Schedule
 - 2) Essential Laboratory Tests
 - 3) Supportive Care
 - 4) Dosage Adjustment
 - b. Assessment of Outcomes
 - 1) Patient Monitoring Schedule
 - c. Off Treatment Criteria
 - d. Off Study Criteria

8. Statistical Analysis
 - a. Method of Randomization
 - b. Sample Size
 - c. Method of Analysis
 - 1) Definition of Study Significance
 - 2) Differences to be detected for comparative studies
 - 3) Size of the confidence interval
 - 4) Clear specification of primary and secondary (e.g. subset) hypotheses
 - d. Study Endpoint
 - e. Stopping Guidelines
9. Adverse Event Reporting
 - a. Serious Adverse Events
 - 1) Definition of SAE
 - 2) Reportable SAE
 - 3) Reporting Timeline
 - b. Adverse Events
 - 1) Reporting Timeline of all AE's
 - c. Reporting Procedure
 - 1) Contact information
 - 2) Information to be included in the report
10. Regulatory Considerations
 - a. Institutional Review Board Approval
 - 1) Clearly state each investigator's responsibility to obtain the appropriate approval prior to protocol execution
 - 2) State investigator's obligation to comply with reporting responsibility
 - b. Informed Consent Requirements
 - 1) No verbal consent is allowed by CFR
 - 2) Attach a sample informed consent
11. Data Management
 - a. Patient Registration/Randomization
 - b. Required Data
 - c. Patient Information at the Time of Registration
 - d. Submission Timeline
 - e. Data Reporting Procedures
 - f. Procedures for Data Submission
 - g. Quality Assurance/Audit procedures
12. Study Sponsor Information
 - a. Funding Sponsor Information
 - 1) Acknowledgement of Funding Source
 - 2) Other Study Sponsor Information
 - b. Study Network
 - 1) Cooperative Group
 - 2) Consortium
 - 3) Research Base
13. Appendix
 - a. Sample Informed Consent
 - b. Eligibility/registration checklist
 - c. Case Report Forms
 - d. Toxicity Criteria
 - e. Definition of Study Specific SAE
 - f. Other Reportable Toxicity Definition
 - g. Disease/Staging Information
 - h. Reference Laboratory
 - 1) Specimen shipping information
 - 2) Contact information for reference laboratory (during office hours, as well as after hours)

INVESTIGATOR-INITIATED CLINICAL TRIALS: DEVELOPMENT, CONDUCT, AND MANAGEMENT

医師主導治験：計画、実施、管理

Yuka Sato, BPharm, MS, CCRP
Independent Clinical Research Consultant
臨床試験コンサルタント 佐藤ゆか



要約： 本稿では、医師主導治験を成功させるための要件を紹介する。また、企業主導と医師主導における治験の違いとそれぞれの利点、sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）の責任を明らかにする。医師主導治験の計画、実施、管理には、プロトコール開発、相互審査過程、治験の実施と運用、データ収集の方法、資金と人的資源の確保、試験結果の公表等が含まれるが、これらを順序を追って説明する。

はじめに

米国の法規（Code of Federal Regulations：CFR）では sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）を次のように定義づけている。「sponsor-investigator とは、治験を実際に計画、実施する者であり、また関係者全てを含む試験実施チームに対する主導的責任を負う個人を指す」。日本では平成 14 年の薬事法改正および本年の「医師主導の治験の実施の基準に関する省令（省令 GCP）」の設定に伴い、「自ら治験を実施する者とは、薬事法第 80 条の 2 第 2 項の規定に基づき自ら治験の計画を届出た治験責任医師をいう」と定義している。米国の法規（CFR）ではさらに

「sponsor-investigator は IND（Investigational New Drug Application：治験届け）に対する全ての専門的な情報を該当機関に提出する義務がある」と記されている。

それでは、sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）のメリットとは一体何であろうか。第一には、治験を独自に計画し、実施できることであろう。また、sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）であることによって、医学の進歩に自ら主体的に係わることができ、個人の臨床研究に対する関心も深まる。しかし、一番の目的は医師主導治験の結果を公表することによってその業績が一般に認められる事である。さらに、新しい知見は医学の診断、治療及び予防の発展や向上につながるだろう。その利益を得るためには、sponsor-investigator（自ら治験を

実施する者）はスポンサー及び治験責任医師としての二つの責任を負わなければならない。これは米国では法規にも明記されている（21CFR312 subpart D、Sponsors と Investigator の責務の項参照）。その記述からは、治験の関連法規に従うことだけでなく、適切な資格を持った治験分担医師の選択、治験実施に必要な情報や参考資料の関係者への速やかな提供、規制当局への有害事象の速やかな報告、治験実施における安全性の確認など、sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）の責任の重さが伺える。このように複雑で困難と思われる医師主導治験であるが、計画をしっかり立てることによって治験を成功へ導くことができる。

医師主導治験の計画、実施、管理

医師主導治験を成功へ導くには、プロジェクトの計画に十分な時間をかけることが重要である。治験計画には、時間経過に従ってプロトコール開発、相互審査過程、治験の業務の実施と運用、データ収集、解析と公表が含まれる。治験目的が明確になった段階で各計画の実行に要する概算時間を見積もっておくとプロジェクトの全体像を把握するのに便利である。プロジェクトのタイムラインは、プロトコール開発期間、治験実施期間、データ解析・公表期間に大別される。このうち、治験実施計画、特に資金や臨床研究に関する人材の適切な活用を計画することは、

医師主導治験を成功させるために重要となる。

Letter of Intent (LOI)

米国で LOI と呼ばれる Letter of Intent（第 1 相、第 2 相試験のプロトコールコンセプトに相当する）の作成は医師主導治験を始める第一段階とも言える。米国の国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）から発行されている研究者ハンドブックには、「LOI とは Investigator（治験責任医師）が具体的な疾患に対する特定の治療法の試験を行うことを明示した宣誓書」という定義が書かれている。ちなみに、この研究者ハンドブックはがん臨床研究にかかわらず、あらゆる臨床試験で参考となる LOI の作成手順、第 1 相、第 2 相試験のプロトコール開発、臨床試験参加施設とのネットワークを築く方法などが非常に分かりやすく説明されており、全ての臨床試験専門家にお薦めする。

通常、LOI が作成された時点で資金源の可能性を検討する。米国ではいうまでもないが、日本でも臨床研究への研究助成はいくつかあり、積極的に探すことをお薦めする。必要な研究費をタイミング良く獲得するには、やはり最新の情報を常に把握することが肝心である。National Institutes of Health：NIH（日本では厚生労働省や文部科学省等）の助成金、非営利団体、地方団体、或いは製薬会社からの研究費など、年度ごとの予算及び研究費支給の案内などの情報は所属大学や研究機関に送られてくることが多いため、できれば

毎月研究費支給の情報を更新することが望ましい。同時に、過去にどの機関がどんな研究の経済的支援をしたかを調べるのも大切である。特に自分の研究分野がどんな機関から支援を受けているかといった調査は是非しておくべきである。勿論、国内のみでなく海外の非営利団体等からの研究費支給の可能性も見逃してはならない。

LOIは、通常長くても5ページ以下の簡潔な申請書である。研究資金支援団体は、LOIに書かれた研究の科学的根拠、試験デザイン、対象集団の特性、試験の実現可能性、競合する試験、試験の特徴について審査を行う。試験デザインには、治療薬の投与量と投与スケジュール、試験群と対照群の記述が含まれる。

sponsor-investigator（自ら試験を実施する者）は責任を持って実施可能な試験計画書、つまり明確な試験群及び対照群の定義とともに、実現可能な被験者リクルート計画を提出しなければならない。さらに、sponsor-investigator（自ら試験を実施する者）は他の研究者が同様の試験、すなわち同じ疾患に対して同じ治療法を用いた試験を行っていないかを知っておく必要がある。研究資金援助団体の興味をそそるようなユニークかつオリジナルな発想がこの短い申請書の中に盛り込まれていることが大切である。研究費の申請が通り、実際に研究費が支給、あるいは支給額が決定された時点でプロジェクト全体の期間及び大まかな予定表を完成することが望ましい。このプロジェクト計画表を基にして、どんな時にどんな作業が必要かを判断する。

プロトコル開発

プロトコルの表紙には非常に重要な情報が含まれているが、これらの項目は見落とされがちである。表紙には試験のタイトルだけでなく、最新のプロトコル改訂日、試験に責任をもつ代表者名と住所、電話番号、メールアドレス、ファックス番号、使用する治療薬（医療機器）の使用許可番号（治療届けの番号）、参加施設リストも表紙（又は裏表紙）の中に加える必要がある。重篤な有害事象など速やかな報告が要求される場合、治療使用許可番号などの大切な情報が誰でもすぐ分かるよう表紙に記載されていることが必要である。また、参加施設が増えるに従って、表紙の情報もなるべく頻りに更新しなければならない。

表紙、目次の後に続いて、治療レジメンやエンドポイントを記述した簡潔な（1ページの）プロトコルの概要（スキーマ）を入れておくと治験分担医師、CRCには非常に便利である。プロトコルの目的には仮説が記載され、試験目的が明確にされなければならない。主たる仮説、副次的な仮説は統計学的に評価できるように、あらかじめ生物統計家に相談すべきだろう。

プロトコルにはその試験の仮説が正当化される前臨床および臨床情報など、十分な背景情報が記載されていなければならない。また試験設定の科学的根拠として、その試験対象者における疾患の特性とアウトカム指標の関係を明確にしておく必要がある。

適格条件としては、まず対象者の疾患と特性（年齢、性別、身長、体重などが適格条件で規定される場合）の明記がされる。適格条件をより明確に記述することによって、誤解や考え違いを防ぎ、最終的には不適格者の登録を最小限に抑えることができる。適格条件に記載されるべき項目には疾患の特徴、重要な臨床検査値の範囲、血液や組織等の検体採取の適切性、治療参加の可能性、最後に適切なインフォームド・コンセントなどが含まれる。

治療薬情報の項目には治療薬管理者（薬剤師）にとって非常に大切な情報が含まれる。特に治療薬についての化学特性、保管条件、毒性、薬理学的特性、及び製造者（治療薬提供者）は必ずプロトコルに記載されていなければならない。また、緊急の場合、薬剤部は製造者（治療薬提供者）に早急に連絡を取る必要があるため、製造者（治療薬提供者）の連絡先を明記しておくことが大切である。

試験実施手順には、治療スケジュール、支持療法、投与量変更規準、投与中止規準、その他治療に関するあらゆる関連情報が含まれる。この試験実施手順は、治療が開始され有害事象が報告されるにつれ、もっとも改訂が多くなされる項目である。sponsor-investigator（自ら試験を実施する者）はそれらを考慮し、実際のかつ頻繁なデータレビュー計画を立て、必要な場合には安全性が確認されるまで試験を一時中断することにも備えるべきである。

データ解析の章は、理想的には生物統計家が記述するのが好ましい。しかし、誰もが生物統計家の支援を常に受けられる訳ではないというの

が現実であろう。この章には、ランダム化の方法、サンプルサイズの設定、解析方法、エンドポイント、そして試験の中止判定（ストップングルール）などが含まれる。

sponsor-investigator（自ら試験を実施する者）は、プロトコル完成前に少なくともこれらの項目について生物統計家に相談するべきである。統計解析に関しては、たとえごく小さなミスであっても試験の有効性の判断に大きくかかわる可能性があり、最悪の場合には試験目的が達成できないということにもなりかねない。

有害事象報告の章には、重篤な有害事象や有害事象の定義、及びその報告手順が含まれる。特に第1相、第2相試験では、安全性に関する情報がわずかしかない。

sponsor-investigator（自ら試験を実施する者）又はその代理人は、緊急事態に備えて24時間連絡が取れる体制を整えておくことが要求される。過去に報告されていない（予測できない）重篤な有害事象の発生などの緊急事態が起こった場合、誰にどのように連絡するのかといった連絡方法を明確に記載することはもちろんのこと、どの時点で治療を中止し、どのような対処療法を行なうべきかなど、現在知り得る限りの情報をプロトコルで提供することが安全確保のために肝心である。

規制要件に関する章では、IRB審査及び承認の必要性やインフォームド・コンセントについての規定が記述される。治療責任医師の責任を明確にし、IRB審査及び承認を受ける義務や、さらにインフォームド・コンセントの文書に含まれるべき内容についても明記すべきである。現在の法規では口頭によるインフォームド・コンセントの取得は認められていない。これもsponsor-investigator（自ら試験を実施する者）が各治療分担医師に対し確認する必要がある。インフォームド・コンセントの文書の見本をプロトコルに添付することによって、網羅されなければならない必須事項がうっかり抜け落ちたまま施設のIRB承認を得てしまうといった事態を防ぐことができる。

DM（データマネージメント）専門家の意見を聞くことも忘れてはならない。DMの分野には、試験参加者の登録とランダム化、必須データのチェック、データ送付、及びQA（Quality Assurance）である監査等も含まれてくる。CRFによって必要なデータをもれなく収集できているかを確認するのもDMである。デー

タがいつどのように統計センターやDM管理室へ送られるかを明確にすることによって、有害事象などが遅れることなく把握できる。それと同時に、治験開始前にデータに関するQAの方法も計画しておく必要がある。

研究費支援者（スポンサー）の章には、研究費を支給する団体、治験の実施を支援する全ての協力団体、即ち共同研究グループや大学などの研究支援団体を明記する。プロトコルの最後に添付する付録は、本文に入らなかった試験実施に関する重要な情報、インフォームド・コンセント文書の見本、CRF、毒性規準、疾患や病期に関する情報などが含まれる。本稿の最後に(付録として)参考のためにプロトコルに含まれるべき項目の例を載せる。

プロトコル審査

施設では、プロトコルについて倫理的および科学的側面の両面から審査が行なわれる場合が多い。科学的な審査の際には、プロトコルの科学的根拠、試験実施の優先度、適切な試験対象者の選択、適切な解析方法、研究費（資金源）、及びプロジェクトを実行に移す上でのリソースが審査の対象となる。対象者が同じ試験で優先度の高いものが既にその施設で行なわれている場合、優先順序を考慮して一つの臨床試験のみが承認となることもしばしばある。その際の優先度の判断はこの科学的な審査で行なわれる。そのため、同じ施設内で他の研究者がどんな臨床試験を行っているかを知っておくことはとても重要である。適切な対象者数が確保されない場合、他の施設へ参加の協力を要請するのがこの場合一番早い解決方法である。多くの大学や公的医療センターなどでは専任の生物統計家があり、統計解析方法やサンプルサイズ設定が適切であるかを評価する。その研究が予算の範囲以内で行なえるかもここで確認する。また、プロジェクトの人材及び付属施設がその研究を行なうのに適切であるかも同時に判定する。科学的な審査が要求されない場合でも、研究費申請書を提出する前に同じような観点から客観的評価を行う機関（同じ分野の研究者でも良い）にレビューしてもらうことをお勧めする。

IRB 審査の主目的は被験者の保護である。しかし、IRB の議長は委員会の提案や要請があればその権限で sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）に科学的な要素に係わる

プロトコルの説明又は修正を要求することができる。プロトコルは以上の全ての審査が終わり、各審査会で承認された後、試験前の最終決定版を完成することができる。

データ収集及び QA/QC の方法

治験責任医師は、データ収集、管理、CRF の作成にも責任をもつ。この際、データ管理の専門家やデータベースプログラマーの意見をプロトコル作成段階で聞いておくことで非常に楽である。データ収集計画が明確にプロトコルに記載されることももちろん重要である。プロトコルのこの章では、主にデータの提出方法、提出期限、及び QA/QC の実施方法などを記載する。CRF の作成の際、第一に決定すべきことは必須データの定義である。その後で CRF 設計を行なう。データベースを構築する際、治療内容や結果のデータのみでなく、被験者の背景情報（年齢、性別、居住地、その他いわゆるデモグラフィックデータ）、疾患や転帰に関するデータなども考慮して作成しなければならない。データ収集計画を慎重に行なうことは治験を成功に導くための重要な作業である。特に、早期の解析で治験継続・中止の判断を下す場合、この計画にそって予定通りデータ収集、QA/QC が行なわれていることが必要である。この QA/QC 計画も、生物統計家及びデータ管理責任者のコンサルテーションを受けておく必要があるだろう。これらの専門家が試験開始の前から積極的にかかわることによって、客観的かつ適切な試験の安全保証がなされ、必要十分な実施計画を立てることができる。

資金と臨床的人的リソース

表 1 は、医師主導治験と企業主導治験の違いを簡潔に表してある。既に述べたように、確かに sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）の責任はなまやさしいものではなく、同時にプロジェクトを適切に行なうための人材や設備や環境、資金の確保も行なわなければならない。すなわち、治験責任医師とスポンサーの両方の責任を負うということなのである。

医師主導治験の実施に必要な人材として、プロジェクトマネージャー、臨床試験コーディネーター(CRC)、データマネージャー、統計家、検査技師や病理専門家等が含まれる。特に医師主導治験ではプロジェクトマネージャーの存在は重要で、このプロジェクトマネージャーによって

sponsor-investigator（自ら治験を実施する者）が責任を持つプロトコル開発と管理、研究予算案の作成、研究費の管理、スタッフの教育と指導、治験関連の必須文書の管理、プ

表 1

医師主導治験と 企業主導治験の違い

医師主導治験

プロジェクト遂行に必要な人

自ら治験を実施する者
プロジェクトマネージャー
試験コーディネーター (CRC)
データベースマネージャー
生物統計家
臨床検査専門家 (病理学者等)

必要条件

- 自ら治験を実施する者（又はその代理）は緊急事態に備えていつでも連絡可能でなければならない
- 自ら治験を実施する者は試験実施に係わる全ての経理責任を負わなければならない

企業主導治験

プロジェクト遂行に必要な人

治験責任医師
試験コーディネーター (CRC)

必要条件

- 治験依頼者は緊急事態に備えていつでも連絡可能でなければならない
- 治験依頼者は試験実施に係わる全ての経理責任を負わなければならない
- 治験依頼者はデータモニタリングの責任を負う

プロジェクト管理(予定通りに研究が行なわれているかの確認など)の実際が指揮される。試験コーディネーター (CRC) の責任範囲には、被験者の登録、試験治療のモニタリング、データ収集が含まれる。データマネージャーはデータの質を保証するが、特に最近では情報セキュリティの問題もあり、データ管理は特に専門的知識を要する分野となっている。

生物統計家はサンプルサイズ計算を適切に行い、試験後のデータ解析の指揮をとる重要な役割を担う。検査技師や病理専門家は、試験に係わる特別な検査の分析や検体保存などの責任を負う。

われなくても次のプロジェクトを検討する際に非常に重要な知見を提供してくれる。

本格的な解析に入る際、生物統計家と解析結果の可能性について話しあうことをお勧めする。自分では気がつかなくても、試験中に得られたちょっとした情報がデータ解析で重要な意味を持つこともある。統計家の役目はバイアスをできる限り排除し、得られたデータからもっとも適切な解析方法を選択、結果の評価を行なうことにある。試験開始後に行なわれた適格条件の改訂など、解析に影響を及ぼす要因は無数にある。統計家にそれらの情報を正しく伝えることによって、より正しい結果が得られることになる。

統計的に有意な結果だけでなく、臨床的に意味のある結果の発表も見逃してはならない。特に、統計的な有意差が出なかった試験でも、過去にそのような結果が発表されていない場合、これは臨床的にも重要な知見となる。

論文を書く前に、試験の目的に立ち戻って、目的が全て達成されたかを検討しなければならない。もし全ての目的が達せられなかった場合、原因は何か。たとえ結果が満足のいくものでなくても、その試験によって得られた新しい知見は発表に値する。また、他の研究者や医療従事者にとっては貴重な情報かもしれない。原稿を送る前に同僚や他の研究者に批評してもらうことも忘れてはならない。多くの人が評価すればするほど文章も良くなり、採用の可能性も大きくなる。論文には試験を支えた人々に謝辞を載せるのが決まりである。支援者がいなければ試験の実施はおろか、発表の機会も無かったはずである。研究費支援団体をはじめ、治験分担医師の協力、他の研究スタッフの努力に対して感謝の意を表して欲しい。

最後になったが、この文が日本で医師主導治験を行う人々に少しでも参考になることを望む。

表 3
医師主導治験の参考文献
(注：参考文献は全て英語です)

Code of Federal Regulations
21 CFR 312.3 Definition and interpretations
21 CFR 312 Subpart D: Responsibilities of sponsors and investigators
ICH Tripartite Guideline
Part E8, general considerations for Clinical Trials
National Cancer Institute's FY 2003 Budget Proposal: Enhancing Investigator-Initiated Research
National Institutes of Health
Investigator's Handbook, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute
Guidelines for the Submission of Applications for Investigator-Initiated Clinical Trials, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases

APPENDIX 1
Sample Protocol Elements

See this issue page 26